



Facultat de Psicologia,
Ciències de l'Educació
i de l'Esport **Blanquerna**



Universitat Ramon Llull

Curs de Doctorat en Investigació En Psicologia.

**SIMPTOMATOLOGIA I FUNCIONAMENT COGNITIU COM A PREDICTORS DE LA DISCAPACITAT
EN PACIENTS COMUNITARIS DIAGNOSTICATS D'ESQUIZOFRÈNIA.**

Tesi presentada per:

Victòria Villalta Gil

Per a optar al grau de Doctora en Psicologia

Director de tesi: Dr. Josep Maria Haro Abad

Tutora d'universitat: Dra. Olga Bruna Rabassa

Barcelona 2007

TESI DOCTORAL

**Títol: SIMPTOMATOLOGIA I FUNCIONAMENT COGNITIU COM A PREDICTORS
DE LA DISCAPACITAT EN PACIENTS COMUNITARIS DIAGNOSTICATS
D'ESQUIZOFRÈNIA**

Realitzada per : Victòria Villalta i Gil

**en el Centre : Facultat de Psicologia i Ciències de l'Educació i de l'Esport Blanquerna.
Universitat Ramon Llull.**

i en el Departament: Psicologia

Dirigida per: Dr. Josep Maria Haro Abad (director) i Dra. Olga Bruna i Rabassa (tutora).

AGRAÏMENTS

A la Fundació per la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu i a Sant Joan de Déu - Serveis de Salut Mental per donar-me la opció de realitzar aquest projecte i deixar-me la porta oberta per altres més.

Al Josep Maria pel seu assessorament i estímul per a seguir creixent intel·lectualment, pel seus bons consells, pel valuós temps que m'ha dedicat i per la confiança que m'ha dipositat.

A l'Olga Bruna per la seva calidesa, suggeriments i confiança.

A la Susana, per tantes coses que mereixerien moltes pàgines; especialment per la seva paciència, recolzament, perquè confia més en les meves capacitats que jo mateixa i pels molts bons moments que hem passat.

A la Judith, que cada dia aporta nous coneixements i per la seva honestedat i seny.

A la Míriam, per què va ser una companya de feina excel·lent i millor persona i amiga, per tota la seva feina fonamental en el projecte, pels riures, cridòries i molts altres bons moments.

A la Montse Dolz i al Jorge Cervilla per la confiança que van dipositar en mi al inici del seu projecte.

Als companys de la Unitat (actuals o que ja estan per altres llocs), que fan o han fet que els dies de feina estiguin plens de bones estones. Especialment a la Marta, qui desitjo que es recuperi i amb qui m'hagués agradat compartir aquestes darreres fases d'aquest treball, perquè se la troba a faltar a la Unitat.

A l'Elena que és un punt de recolzament en el dia a dia.

A les persones i professionals que han participat a l'estudi, ells han fet possible que es dugués a terme.

Als meus pares i germana, per la seva comprensió, recolzament incondicional i estimació; pels seus consells que sempre m'han dut a bon port i per la seva insistència en que recorri el camí; perquè formen part de mi i és la part més valuosa.

A la meva àvia, a qui dedico aquest treball; perquè fins al darrer moment va demostrar que m'estimava i perquè la seva força i empenta al llarg de la seva vida han estat exemplars.

Al Roger, perquè des de que el conec ha capgirat els mals moments i ha fet que els bons fossin millors, perquè comparteix amb mi aquests moments. Perquè aguanta el meu jo rondinaire amb bon humor.

Al Floc i a l'Otto, perquè han estat i encara són una font d'alegria i coneixement constant.

I al meu tiet Rafalet. Gràcies a tenir-lo a prop crec que he pogut aproximar-me amb la ment més oberta a aquesta malaltia.

Aquest estudi s'ha realitzat gràcies al finançament del “Fondo de Investigaciones Sanitarias” (FIS 97/1275); la Red de Investigación de Resultados Aplicados a la Gestión en Discapacidad y Salud Mental RIRAG (G03/061), la fundació Marató de TV3 (013610) i la Red de Investigación en Enfermedades Mentales – REM-TAP (RETICS RD06/0011).

ÍNDEX

MARC CONCEPTUAL

3

1.	EVOLUCIÓ HISTÒRICA DEL CONCEPTE ACTUAL D'ESQUIZOFRÈNIA	5
1.1.	PERSPECTIVA CATEGORIAL	5
1.2.	PERSPECTIVA DIMENSIONAL	13
1.2.1.	<i>Instruments d'avaluació de la simptomatologia.</i>	15
1.2.2.	<i>Models dimensionals</i>	18
2.	BASES GENÈTIQUES, NEUROPATOLÒGIQUES, BIOQUÍMIQUES I AMBIENTALS DE L'ESQUIZOFRÈNIA.	23
2.1.	GENÈTICA DE L'ESQUIZOFRÈNIA	23
2.2.	ALTERACIONS NEUROESTRUCTURALS.	24
2.3.	BASES BIOQUÍMIQUES	27
2.4.	DETERMINANTS AMBIENTALS PRE I POSTNATALS DE L'ESQUIZOFRÈNIA	30
2.5.	TEORIES ETIOLÒGIQUES DE L'ESQUIZOFRÈNIA.	32
3.	FUCIONAMENT COGNITIU EN L'ESQUIZOFRÈNIA	37
3.1.	DÈFICITS COGNITIVS A L'ESQUIZOFRÈNIA.	37
3.1.1.	<i>Atenció</i>	38
3.1.2.	<i>Memòria</i>	40
3.1.3.	<i>Funcions executives</i>	41
3.2.	NEUROIMATGE I ESQUIZOFRÈNIA.	42
3.3.	DÈFICITS COGNITIVS ASSOCIATS A DIMENSIONS DE SÍMPTOMES EN L'ESQUIZOFRÈNIA.	46
4.	CONSEQÜÈNCIES DE L'ESQUIZOFRÈNIA: DISCAPACITAT	49
4.1.	SÍMPTOMES I DISCAPACITAT	53
4.2.	COGNICIÓ I DISCAPACITAT	54

MARC EMPÍRIC	59
---------------------	-----------

1.	PLANTEJAMENT DE L'ESTUDI	61
2.	OBJECTIUS	64
3.	HIPÒTESIS	65
4.	MÈTODE	66
4.1.	DISSENY	66
4.2.	DEFINICIÓ DE LA MOSTRA	66
4.3.	MATERIAL	68
4.4.	PROCEDIMENTS	76
4.5.	ANÀLISI ESTADÍSTICA	77
5.	RESULTATS	80
6.	DISCUSSIÓ	93
7.	CONCLUSIONS	106
8.	LIMITACIONS	108

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	109
------------------------------------	------------

MARC CONCEPTUAL

1. EVOLUCIÓ HISTÒRICA DEL CONCEPTE ACTUAL D'ESQUIZOFRÈNIA

1.1. Perspectiva Categòrica

Al 1852, Benedict Morel va descriure el cas d'un noi extravertit, alegre i bon estudiant qui poc a poc es va tornar melancòlic i retret i qui va perdre de manera progressiva les seves habilitats cognitives. Va atorgar aquest deteriorament a un problema en el desenvolupament del cervell degut a causes genètiques, va diferenciar el trastorn d'altres processos de bogeria i el va anomenar *démence précoce* (Shean, 2004).

El primer autor en manifestar que la psicosi era una malaltia del cervell fou Wilhelm Griesinger, al 1861. Va descriure un procés psicòtic únic en el que les pertorbacions afectives, com ara la malenconia o la mania, precedien a les pertorbacions del pensament, com ara la demència i la paranoia, aquest procés es donava ja que els estadis més prematurs de bogeria, caracteritzats per un alt nivell d'angoixa, arribaven a produir una dissociació de la ment i de la personalitat que si es cronificava finalitzava en estats de demència (Guilañá, 1997).

Karl Ludwig Kahlbaum fou el primer en estudiar el curs de les psicosis i categoritzar els diferents símptomes, va plantejar les entitats nosològiques tenint en compte la gran relació que hi havia entre els símptomes clínics, l'evolució i l'etiologia. Kahlbaum al 1868 havia publicat descripcions per a dues entitats nosològiques: la parafrènia hebètica i la catatonia (Lawrie i Johnstone, 2004). La primera es caracteritzava per al·lucinacions, deliris i conductes estranyes, començava a l'adolescència i cursava amb un gran deteriorament. La segona es caracteritzava per unes pertorbacions molt severes en la motilitat i per demència (Shean, 2004). El terme hebefrènia fou proposat

per Ewald Hecker tres anys després per tal de substituir el terme de parafrènia hebètica de Kahlbaum (Lawrie et al., 2004).

Emil Kraepelin va sintetitzar les observacions dels seus predecessors i va organitzar el seu propi *Tractat Nosològic*. La nosologia de Kraepelin incloïa malalties endògenes, exògenes i psicogèniques, que van ser classificades segons etiologies somàtiques o neurològiques, segons el pronòstic, l'edat d'inici o l'existència de símptomes prototípics (van der Heijden, Tuinier, Pepplinkhuizen, van Praag, i Verhoeven, 2002). Va definir el concepte de Dementia Praecox. Aquesta es caracteritzava per al·lucinacions auditives i tàctils, deliris, trastorn del pensament, incoherència, afecte aplanat, negativisme, estereotípies i manca d'insight i per un deteriorament a llarg termini. La catatonia, l'hebefrènia i la paranoia eren subtipus d'un sol procés patològic: la Dementia Praecox. Va diferenciar la Dementia Praecox de les formes periòdiques de mania i malenconia, mantenint, d'aquesta manera, la diferenciació realitzada per Griesinger entre pertorbacions afectives i del pensament però trencant el concepte de psicosi única que havia proposat. Va convertir, doncs, la Psicosi Maniacodepressiva i la Dementia Praecox en entitats nosològiques diferenciades (Cuesta, Peralta, i Serrano, 2000a; Kaplan i Sadock, 1998). Posteriorment, també va diferenciar la Dementia Praecox de la Parafrènia que es caracteritzava per deliris incorregibles, amb absència d'al·lucinacions i un curs crònic però no deteriorant (Wing i Agrawal, 2004; Shean, 2004). El concepte de Dementia Praecox de Kraepelin duu implícita la idea d'un trastorn del cervell deteriorant en el que no hi ha possibilitat de recuperació i en el que els factors psicosocials no participen en la seva etiologia.

A qui devem el terme d'esquizofrènia és a Eugen Bleuler. Bleuler va fer una descripció més dimensional de la malaltia que no pas Kraepelin. Bleuler mantenia que hi havia una única entitat patològica interna amb diferents manifestacions clíniques. El símptoma principal era un trastorn del pensament que podia portar a alteracions en la capacitat d'associació, en l'afectivitat, l'autisme i l'ambivalència (Kaplan et al., 1998). Va explicar que la catatonia, els deliris, les al·lucinacions i els problemes de conducta eren reaccions psicològiques accessòries i que no eren causa directa del procés patològic-biològic. Va definir dos grups addicionals, l'esquizofrènia simple i l'esquizofrènia latent. El primer grup feia referència a les persones que presentaven el símptoma principal però que no necessàriament presentaven els símptomes accessoris. El segon grup fa referència al que avui coneixem com a trastorns de la personalitat esquizoide i esquizotípic (Wing et al., 2004). Malgrat la seva concepció de l'esquizofrènia era diferent a la de Kraepelin, va conservar la distinció entre Psicosi Afectiva i Esquizofrènia (Cuesta et al., 2000a).

Hi ha hagut molts intents per a poder definir trastorns específics i s'han postulat especulacions referents al seu substrat, situat principalment al cervell.

L'enfocament nosològic pretén formular classificacions diagnòstiques, però ens trobem sovint que la major part dels pacients no s'ajusten a les metòdiques descripcions estereotipades que trobem en les taxonomies modernes i els hem d'assignar a qualsevol síndrome al que s'ajustin més o menys (van der Heijden et al., 2002), aquest enfocament ha donat com a resultat la creació del DSM i de la CIE (Taula 1) i té com a màxims exponents a Kraepelin, Bleuler i Schneider. (Cuesta et al., 2000a)

L'escola francesa té un enfocament més descriptiu a l'hora de taxonomitzar trastorns mentals. El representant més rellevant d'aquesta escola va ser Magnan (van der Heijden et al., 2002). El resultat d'aquest enfocament ha estat la Classificació francesa dels trastorns mentals. A diferència d'altres classificacions, la classificació francesa inclou consideracions no només fenomenològiques o simptomàtiques sinó també psicodinàmiques referents a l'estructura subjectiva del pacient. Aquesta classificació però, tan sols s'utilitza dins del territori francès (Cuesta et al., 2000a). Un altre enfocament iniciat per Wernicke fou el de taxonomitzar les diferents psicosis a partir de la seva possible patofisiologia. La idea principal d'aquest enfocament es troba en que els diferents estats psicòtics tenen el seu origen en alteracions funcionals de diferents sistemes cerebrals (van der Heijden et al., 2002). La limitació d'aquest primer enfocament era la gran superposició de simptomatologia en els pacients.

Posteriorment es va desenvolupar l'enfocament neuropsiquiàtric que malgrat va perdre força durant la primera meitat del S.XX donada la gran acceptació de les explicacions psicològiques a les malalties mentals, va rebre un nou i fort impuls científic amb el descobriment dels fàrmacs psicòtrops, el desenvolupament de la Psicofarmacologia, la Psiquiatria Biològica, la neuroimatge, neuropatologia, neuroquímica i neurobiologia molecular (van der Heijden et al., 2002).

Una altra aproximació a la psicopatologia present a l'esquizofrènia ha estat el plantejament de categories de símptomes "positius o productius" i categories de símptomes "negatius o deficitaris" (Wing et al., 2004), però sempre dins de la visió de l'existència d'una única Psicosi.

El concepte positiu fa referència a la presència d'un fenomen o experiència que normalment no seria present, entre aquests fenòmens trobem els deliris i les al·lucinacions, principalment (Sass, 2003). Schneider va compondre una llista de trastorns sensoperceptius i de pensament, tots ells símptomes positius, anomenada "síntomes de primer rang" que ajudarien a diferenciar l'esquizofrènia de les psicosis maniacodepressives (Wing et al., 2004; Cuesta, Peralta, i Zarzuela, 2000b). Aquests símptomes de primer rang eren (Kaplan et al., 1998):

- Eco, inserció, robament o difusió del pensament.
- Veus al·lucinatòries que comenten la pròpia activitat o pensaments del pacient o que discuteixen respecte al pacient.
- Idees delirants de ser controlat, d'influència o passivitat referides al cos del pacient, als moviments del cos o a pensaments, accions o sensacions.
- Percepcions delirants.

Per una altra banda, els símptomes negatius fan referència a l'absència d'un fenomen o funció que normalment seria present i inclouen el retard motor, lentitud, apatia i manca d'espontaneïtat però també inclouen els relacionats amb el contacte social. El retraïment social és tan important en la malaltia que Strauss va diferenciar els símptomes relacionals dels positius i negatius com un tercer grup dins les manifestacions dels trastorns del grup de les esquizofrènies (Strauss, Carpenter, i Bartko, 1974). Anteriorment a Strauss, Bleuler ja va considerar l'autisme com un símptoma relacional característic de l'esquizofrènia i el va descriure com un retraïment actiu del contacte amb la realitat per tal de poder viure en un món intern de fantasia.

Crow va ser el primer en suggerir que mecanismes neurals diferents podrien estar implicats en les manifestacions clíniques positiva i negativa. Va anomenar a aquests processos patològics tipus I i tipus II (Crow, 1980). El primer tipus fa referència als símptomes productius o positius de la malaltia (al·lucinacions, deliris i trastorns del pensament) i el segon al síndrome deficitari o negatiu (afecte aplanat, retraïment social i pobresa del llenguatge). Mentre que la idea de Crow podia portar a pensar que estem parlant de malalties diferents segons la simptomatologia, Jackson va suggerir que, tot i seguir mecanismes neurals diferents, existia una interdependència entre els símptomes negatius i els positius (Cuesta et al., 2000b).

Actualment el concepte d'esquizofrènia està essent qüestionat. La recerca de diferents bases neurològiques i genètiques segons la manifestació clínica i el funcionament dels pacients amb el diagnòstic ampli d'esquizofrènia que permeti diferenciar diferents síndromes dins d'aquesta clàssica entitat ha agafat molta força. També es qüestiona l'existència d'un procés psicòtic únic i es planteja l'existència de diferents "esquizofrènies" (Carpenter, Kirkpatrick, i Buchanan, 1999).

Tota aquesta variabilitat de conceptes entre diferents escoles i simptomatologia van conduir a tot un seguit de discrepàncies diagnòstiques. Aquestes discrepàncies van intentar ser superades amb la simplificació dels diagnòstics en síndromes clínics consensuats. Per tal d'arribar a aquesta entesa es van crear les classificacions diagnòstiques de les que fem us en l'actualitat. Aquestes classificacions ens aporten un glossari que defineix termes de nomenclatura, iniciant les definicions operacionals, amb la finalitat d'avançar en el coneixement de l'etiologia dels trastorns (Rojo, 1998).

Les classificacions diagnòstiques CIE (World Health Organizaton, 1992) i DSM (American Psychiatric Association, 2000), tot i ser arbitràries, donen uns criteris de diagnòstic de l'esquizofrènia consensuats que malgrat haver de ser considerats provisionals, faciliten la comunicació entre la comunitat mèdica i científica. Aquestes característiques, però, exigeixen una revisió constant dels criteris diagnòstics per part de totes les disciplines científiques implicades. El CIE i el DSM utilitzen criteris diagnòstics descriptius dels trastorns que es basen en el tipus, la intensitat i la durada dels símptomes.

Els criteris diagnòstics de cadascun dels sistemes per a l'esquizofrènia es resumeixen a la següent taula:

Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (F20.xx) segons el CIE-10 (World Health Organizaton, 1992)	Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (295.xx) segons el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000)
Al menys un dels síndromes, símptomes i signes següents: Eco, inserció, robament o difusió del pensament Idees delirants de ser controlat, d'influència o passivitat, referides clarament al cos, als moviments dels membres o a pensaments, accions o sensacions específiques i percepcions delirants. Veus al·lucinatòries que comenten la pròpia activitat o que discuteixen respecte al malalt o un altre tipus de veus al·lucinatòries provinents d'alguna part del cos. Idees delirants persistents d'altre tipus que no són pròpies de la cultura de l'individu i que són inversemblant. Al menys dos dels símptomes i signes	Símptomes característics: dos o més dels següents, cadascun d'ells present la major part del temps durant al menys un mes: Idees delirants Al·lucinacions Llenguatge desorganitzat Component catatònic o greument desorganitzat Símptomes negatius Disfunció social/laboral: Durant una part significativa del temps des de l'inici de l'alteració una o més àrees d'activitat estan clarament per sota del nivell previ a l'inici del trastorn. Durada: Persisteixen signes continus de l'alteració durant al menys 6 mesos.

Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (F20.xx) segons el CIE-10 (World Health Organizaton, 1992)	Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (295.xx) segons el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000)
<p>següents:</p> <p>Al·lucinacions persistents de qualsevol modalitat, quan s'acompanyen d'idees delirants no molt estructurades i fugaces, sense contingut afectiu clar, o d'idees sobrevalorades persistents o quan es presenten a diari durant al menys un mes.</p> <p>Neologismes, intercepció o bloqueig del curs del pensament, que donen lloc a incoherència o llenguatge circumstancial.</p> <p>Conducta catatònica, tal com excitació, postures característiques o flexibilitat cèrea, negativisme, mutisme i estupor.</p> <p>Síntomes negatius, com marcada apatia, empobriment de l'expressió verbal i embotiment o incongruència de les respostes emocionals. Aquests símptomes no són deguts a depressió ni medicació neurolèptica.</p> <p>1 i 2 s'han d'haver donat la major part del temps durant al menys un mes.</p> <p>Criteris d'exclusió:</p> <p>Si el pacient compleix criteris per a un episodi maníac o depressiu, els criteris anteriors s'han d'haver satisfet anteriorment al trastorn de l'humor.</p> <p>El trastorn no s'atribueix a malaltia orgànica cerebral o a intoxicació, dependència o abstinència relacionades amb l'alcohol o altres drogues.</p> <p>SUBTIPUS Paranoide Hebefrènica Catatònica Indiferenciada Depressió post-esquizofrènica Residual</p>	<p>Criteris d'exclusió:</p> <p>Trastorn esquizoafectiu i de l'estat d'ànim: Ni hi ha hagut cap episodi depressiu major, maníac o mixt concurrent amb els símptomes de la fase activa o els episodis anímics han aparegut durant la fase activa.</p> <p>Consum de substàncies i malaltia mèdica.</p> <p>Relacionat amb un trastorn generalitzat del desenvolupament.</p> <p>SUBTIPUS Paranoide Desorganitzat Catatònica Indiferenciada Residual</p>

Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (F20.xx) segons el CIE-10 (World Health Organizaton, 1992)	Criteris diagnòstics de l'esquizofrènia (295.xx) segons el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000)
Simple Altra esquizofrènia No especificada	

Mentre la CIE té un us internacional i té una utilització comuna amb altres branques de la medicina, la DSM aporta criteris normalitzats i segueix una orientació descriptiva. A més, utilitza diferents eixos de classificació que aporten informació addicional de cada cas. Cal tenir en compte, que la CIE-10 també incorpora una versió multiaxial (Rojo, 1998).

Tant la CIE com el DSM contenen criteris dissenyats per a una comunicació efectiva entre professionals, però, implícitament, emmarquen fenòmens complexos dins d'entitats discretes, quan en realitat existeix una important superposició de símptomes entre entitats nosològiques diferents (Wing et al., 2004).

1.2. Perspectiva Dimensional

L'intent de taxonomitzar l'esquizofrènia es deriva d'un model mèdic que defensa la existència de malalties discretes amb etiologies pròpies. Aquest model propugna un sistema classificatori amb categories excloents. Tanmateix, l'esquizofrènia presenta importants variacions. Per al cas de la classificació positiva-negativa de l'esquizofrènia encara no s'ha trobat que la simptomatologia sigui estable en el temps ni que tingui etiologies diferents, a més no s'ha donat resposta a l'alt percentatge de casos mixtes. Per una altra banda, l'alternativa als sistemes taxonòmics, serien els dimensionals. Els sistemes dimensionals provenen originàriament de la Psicologia i les dimensions són

contínues, classificant-se els símptomes i no els pacients. Les dimensions no són excloents i poden ser additives. Aquests sistemes plantegen problemes a l'hora de delimitar els trastorns però donen una imatge més real dels quadres clínics que presenten els pacients. El model dimensional precisa d'escala de quantificació específiques i no serveix per a finalitats diagnòstiques (Cuesta et al., 2000a). Tot i que l'estudi de les dimensions no pot ser utilitzat amb finalitats diagnòstiques i podria semblar contradictori pretendre taxonomitzar la malaltia a partir d'aquestes; estudis han mostrat com la predominança de certes dimensions simptomatològiques s'associa amb altres variables presents en alguns grups de pacients i que els diferencien d'altres. Per exemple, l'equip de Murray (Murray, O'Callaghan, Castle, i Lewis, 1992) va descriure un grup de pacients que mostraven canvis estructurals del cervell i dèficit cognitiu, que principalment eren homes amb un inici de la malaltia precoç i amb mal pronòstic i que també mostraven principalment simptomatologia negativa; aquest grup de variables el van associar amb una esquizofrènia d'inici congènit.

L'esquizofrènia és una malaltia molt heterogènia amb manifestacions de símptomes i curs molt variables entre els pacients. Però de totes maneres aquesta variabilitat sembla que es redueixi quan s'agrupen diverses variables en estudis factorials per crear dimensions de símptomes.

Estudiar dimensions de símptomes de l'esquizofrènia pot contribuir a investigar l'etiologia de la malaltia, ja que es podria suposar que cada síndrome, juntament amb altres variables, podria tenir tendència a associar-se amb més freqüència amb un procés patofisiològic (Liddle et al., 1992); també pot donar informació sobre el

pronòstic i el curs de la malaltia i pot ajudar a confeccionar diferents mesures terapèutiques per tractar l'esquizofrènia (Nakaya, Suwa, i Ohmori, 1999).

L'enfocament dimensional sobre els símptomes positius i negatius ha estat el més desenvolupat i el més influent a la clínica i la recerca dels trastorns esquizofrènics. Ha tingut conseqüències positives en l'exploració psicopatològica ja que s'han desenvolupat nombrosos instruments d'avaluació a partir del model de símptomes positius i negatius.

1.2.1. INSTRUMENTS D'AVALUACIÓ DE LA SIMPTOMATOLOGIA.

Al llarg del temps s'han desenvolupat diferents escales per veure l'evolució clínica en estudis de tractament. Aquestes escales ens permeten classificar els trastorns en funció del tipus de simptomatologia present i ens poden ajudar a diferenciar tipus d'esquizofrènia. Hi ha moltes escales per a fer una avaluació clínica de l'esquizofrènia, tan sols esmenarem aquelles que valoren símptomes i que permetrien fer un anàlisi dimensional dels símptomes.

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

La BPRS va ser dissenyada en forma d'entrevista semi-estructurada per Overall i Gorham (Overall i Gorham, 1962). Consta de 18 ítems: preocupació somàtica, ansietat psíquica, barreres emocionals, desorganització conceptual, desvalorització/culpa, ansietat somàtica, alteracions motores, autoestima exagerada, humor depressiu, hostilitat, suspicàcia, al·lucinacions, alentiment motor, manca de cooperació, trastorns del pensament, embotiment afectiu, agitació psicomotriu i desorientació. Avalua majoritàriament símptomes generals i positius però pocs símptomes negatius.

L'objectiu original per al desenvolupament d'aquesta escala era avaluar la resposta al tractament farmacològic de pacients psicòtics. Ha estat traduïda a l'espanyol i és de les escales més àmpliament utilitzades tot i no haver estat validada a població espanyola (Salvador, Romero, Atienza, i González, 2000).

Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) i Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

Aquestes escales han estat dissenyades per Andreasen (Andreasen, 1981; Andreasen, 1984). Entre ambdues tenen un total de 59 ítems (34 ítems la SAPS i 25 ítems la SANS) que valoren simptomatologia i que s'agrupen en nou grans grups de símptomes positius i negatius:

- a) positius: al·lucinacions, deliris, conducta extravagant i trastorn formal de pensament.
- b) negatius: pobresa afectiva, alògia, abúlia, anhedònia-insociabilitat i trastorns de l'atenció.

La SANS/SAPS fou utilitzada per a descriure el model tridimensional de Liddle (Liddle, 1987) (factor positiu, negatiu i desorganitzat), entre d'altres anàlisis factorials que s'han realitzat amb aquesta escala (Minas, Klimidis, Stuart, Copolov, i Singh, 1994).

Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH)

La Clinical Global Impression Scale fou originalment dissenyada per Guy (Guy, 1976) i fou validada i adaptada a la malaltia de l'esquizofrènia per Haro i col·laboradors (Haro et al., 2003). És una escala que avalua la gravetat dels símptomes positius, negatius,

depressius i cognitius i la resposta al tractament. Valora la gravetat en 7 punts de tall clarament definits. Permet valorar el grau de canvi respecte a una primera avaluació.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

La PANSS va ser desenvolupada per Kay i cols. (Kay, Fiszbein, i Opler, 1987) a partir dels ítems de la BPRS. L'escala presenta sistemes simultanis d'avaluació: dimensional i tipològica, és a dir, quantifica els símptomes segons la gravetat en una escala tipus likert d'1 a 7 on 1 és absència de símptoma i 7 és la màxima gravetat del símptoma i, a més, proporciona pautes per a una classificació de l'esquizofrènia tipus positiu (7 ítems), negatiu (7 ítems) i general (16 ítems). La PANSS és una entrevista semi-estructurada de 30-40 minuts de durada i valora les experiències en la darrera setmana.

Els símptomes positius que avalua són: deliris; desorganització conceptual; comportament al·lucinatori; excitació; grandiositat; suspicàcia/perjudici i hostilitat

Els símptomes negatius que avalua són: embotiment afectiu; retraïment emocional; contacte pobre; retraïment social; dificultat de pensament abstracte; absència d'espontaneïtat i fluïdesa; pensament estereotipat.

Els símptomes generals que avalua són: preocupacions somàtiques; ansietat; sentiments de culpa; tensió motora; manierismes i postures; depressió; retard motor; manca de col·laboració; inusuals continguts del pensament; desorientació; atenció deficient; absència de judici i insight; trastorns de la volició; control deficient d'impulsos; preocupació; evitació social activa.

Aquesta escala s'ha utilitzat tant per a recerca clínica com per a avaluació clínica i actualment és l'escala més utilitzada per a l'avaluació psicopatològica a l'esquizofrènia. Amb ella s'han realitzat diversos estudis d'anàlisi factorial.

És una escala que s'ha validat en diferents poblacions: anglesa (Kay et al., 1987), espanyola (Peralta V, 1994), francesa (Lancon, Reine, Llorca, i Auquier, 1999) i mexicana (Fresan et al., 2005); això permet que es puguin realitzar estudis comparatius entre diferents poblacions.

1.2.2. MODELS DIMENSIONALS

Malgrat els subtipus descriptius de símptomes clínics descrits per Kräepelin (Kraepelin, 1971) a principis del segle passat encara s'utilitzen, subtipus establerts mitjançant metodologia experimental han estat elaborats. Als anys vuitanta, Crow (Crow, 1980) va suggerir que hi havia dos processos patològics diferents que va anomenar tipus I (síntomes productius o positius de la malaltia) i tipus II (síndrome deficitari o negatiu) i que podien coexistir en una mateix pacient, aquest model taxonòmic ha trobat recolzament en altres autors malgrat no acollien altres símptomes presents en la malaltia com els desorganitzats i d'altres de caire més cognitiu (Jiménez, Moyano, Pérez, Piera, i Palomo, 2002) que agrupaven a un nombre de pacients més elevat que no pas els que presentaven la simptomatologia positiva o negativa (Cuesta et al., 2000a). Posteriorment, Crow (Crow, 1985) al comprovar que un mateix subjecte podia presentar tant simptomatologia positiva com negativa, va considerar que eren processos relacionats i que podien presentar el mateix procés patològic, passant d'un model categorial a un model dimensional de la simptomatologia psicòtica.

Models de tres dimensions

El fet que la descripció de Crow no donés resposta a l'alt nombre de pacients amb simptomatologia mixta i que anteriorment, Strauss (Strauss et al., 1974) ja havia definit un model teòric de tres dimensions clíniques: positiva, negativa i relacional en la que aquesta darrera recollia els símptomes de retraïment social i emocional; altres autors es van plantejar un model de tres factors que donés explicació a la variabilitat clínica de l'esquizofrènia. Entre aquests autors trobem a Liddle (Liddle, 1987) que descriu un model sindròmic trifactorial a partir d'un anàlisi factorial exploratori que consisteix en la presència-absència d'al·lucinacions i/o deliris (o distorsió de la realitat), la desorganització de pensament i conducta (o desorganitzat) i un conjunt de símptomes negatius (o pobresa psicomotora), el fet que un mateix pacient pot presentar símptomes que pertanyen a qualsevol dels tres síndromes ens indica que els síndromes no són diferents esquizofrènies sinó que poden ser el reflex de diferents processos patològics; aquests síndromes són variables en el temps i, per tant, no són processos patològics seqüencials. El grup de Arndt (Arndt, Andreasen, Flaum, Miller, i Nopoulos, 1995) va realitzar un anàlisi de components principals sobre la SAPS/SANS amb una mostra prou àmplia de persones diagnosticades d'esquizofrènia que va resultar en tres dimensions: positiva, desorganitzada i negativa; van observar que l'evolució de les dimensions durant dos anys presenta diferents patrons no definibles, a més el curs dels símptomes és independent dels anys d'evolució de la malaltia. Peralta (Peralta, de Leon, i Cuesta, 1992) realitza un anàlisi factorial en que també troba tres dimensions simptomatològiques concordants amb les que va definir Liddle anteriorment.

Models de quatre dimensions

Posteriorment, el grup de Cuesta i Peralta (Peralta, Cuesta, i de Leon, 1994) realitzen un anàlisi factorial de les escales SAPS/SANS que descriu quatre factors: positiu, negatiu, relacional i desorganitzat, aquest model es va basar per una banda en el model tridimensional que havien realitzat anteriorment i en la distinció entre simptomatologia negativa i els trastorns de les relacions interpersonals ja descrits per Bleuler. Els autors van concloure que el model de quatre dimensions simptomàtiques era millor que els models anteriors a nivell de significació estadística i d'interpretació clínica (Cuesta et al., 2000a). Anteriorment, al grup de Cuesta, Kay i Sevy (Kay i Sevy, 1990) ja havien suggerit un model tetrasindròmic que havien obtingut a partir de l'anàlisi factorial de l'escala PANSS, aquest model definia dimensions negativa, positiva, depressiva i excitativa; aquests síndromes no són excloents i formen una piràmide, els eixos de la qual comprenen la diversitat de símptomes i són la manifestació de processos patològics separats a l'esquizofrènia.

Els models de quatre dimensions tampoc són estables en el temps i depenen de la fase de la malaltia de la mostra que s'està estudiant (Willem Van der Does AJ, Dingemans, Linszen, Nugter, i Scholte, 1995).

Models de cinc dimensions

L'escala de símptomes positius i negatius (PANSS) (Kay et al., 1987) juntament amb la SAPS (Andreasen, 1984) i la SANS (Andreasen, 1981) són els instruments més sovint utilitzats per a l'avaluació de la simptomatologia a l'esquizofrènia. Una revisió d'estudis d'anàlisis factorials a partir d'aquests instruments realitzada per Nakaya i cols. (Nakaya et al., 1999) mostrava que s'havien descrit fins a cinc dimensions clíniques; els autors

van considerar que els models de cinc dimensions eren els que tenien més significació clínica.

Un d'aquests models és el que va proposar Lindenmayer (Lindenmayer, Bernstein-Hyman, i Grochowski, 1994), a partir de l'anàlisi factorial de la PANSS afegeix al model proposat per Kay (Kay et al., 1987) una nova dimensió que va anomenar cognitiva (desorganització conceptual, desorientació, dificultat de pensament abstracte, manierismes i postures i atenció deficient), aquesta dimensió s'associa amb un quadre menys productiu, antecedents familiars de malaltia psiquiàtrica, pitjor resposta al tractament i pitjor curs de la malaltia. Aquest model de cinc factors, juntament amb els altres estudis factorials, recolza la idea que la simptomatologia de l'esquizofrènia està formada per diferents dominis però que no són excloents entre ells (Jiménez et al., 2002). Lançon (Lançon, Auquier, Nayt, i Reine, 2000) i Honey (Honey et al., 2003) a partir de dues línies de recerca totalment independents també van trobar cinc dimensions simptomatològiques a partir de l'anàlisi factorial de la PANSS que corroboren el model de Lindenmayer.

Malgrat la diversitat de dimensions sindròmiques hi ha dos resultats que es repliquen a tots els estudis d'anàlisi factorials:

- La constant presència de les dimensions negativa i positiva (Nakaya et al., 1999).
- Les síndromes no són excloents (Kay et al., 1990). Això ens permetria hipotetitzar que les manifestacions de l'esquizofrènia són indicatives de diferents processos patològics que poden estar més o menys alterats en comptes de diferents esquizofrènies.

Cal tenir en compte, però, que estudis longitudinals han mostrat una variabilitat dels factors en el temps, per exemple, el factor desorganitzat no apareix fins que la mostra està cronificada, les dimensions poden variar de manera considerable en els diferents estats de la malaltia; també cal tenir en compte que l'anàlisi factorial és un mètode de reducció de dades que mostra quins ítems estan altament correlacionats, però no necessàriament indica una relació conceptual o etiològica sinó descriptiva. Cal cercar validació clínica en aquestes agrupacions mitjançant la recerca de correlats clínics (Jiménez et al., 2002).

2. BASES GENÈTIQUES, NEUROPATOLÒGIQUES, BIOQUÍMIQUES I AMBIENTALS DE L'ESQUIZOFRÈNIA.

2.1. Genètica de l'esquizofrènia

Al voltant de 1920 es van desenvolupar els primers estudis familiars de l'esquizofrènia, que van mostrar que els familiars de pacients amb esquizofrènia tenien un risc més elevat de desenvolupar la malaltia. Específicament els riscos de patir esquizofrènia al llarg de la vida dels familiars de primer grau eren d'un 6% per als pares, 9% per als germans, 13% per als descendents d'un progenitor amb esquizofrènia i d'un 46% per als descendents d'ambdós progenitors amb esquizofrènia (Gottesman, 1991). Els estudis realitzats en els darrers anys també confirmen la idea que els familiars de primer grau tenen un major risc de desenvolupar l'esquizofrènia. Aquests nous estudis utilitzen una metodologia més rigorosa i criteris diagnòstics més estrictes que els anteriors, mostrant percentatge de risc molt menor: entre un 1-16% per als familiars en front d'un 0-2% per als controls (Parnas et al., 1993; Kendler et al., 1993; Maier et al., 1993; Cornblatt i Keilp, 1994).

Una altra línia de recerca dirigida a provar la existència d'un component genètic en l'esquizofrènia és l'estudi de bessons. Kendler va realitzar una revisió en la que va trobar que la taxa de concordança entre bessons homozigòtics, és a dir la proporció de bessons en la que ambdós membres estaven afectats d'esquizofrènia, era d'un 53% en front d'una taxa d'un 15% en bessons dizigòtics (Kendler, 1983). Un altre grup d'estudis són aquells que cerquen taxes de concordança entre bessons homozigòtics que s'han criat en famílies diferents; aquests estudis mostraven una taxa de concordança entre bessons homozigòtics al voltant del 58% (Prescott i Gottesman,

1993). Això ens condueix a pensar que la genètica, malgrat tenir un pes important no pot ser la única causa del trastorn.

Un altre mètode per estudiar si els gens influeixen en el desenvolupament de l'esquizofrènia consisteix en comparar la prevalença de la malaltia en nens adoptats amb la prevalença de la malaltia que presenten les famílies biològiques i les famílies d'adopció (Faraone, Glatt, i Taylor, 2004); així es va fer un estudi en que es va comparar la prevalença de la malaltia en 47 nens adoptats, fills naturals de mares diagnosticades d'esquizofrènia amb la de 50 nens fills de mares sense aquest trastorn. El resultat fou que cinc nens del primer grup van desenvolupar la malaltia mentre que cap nen del segon grup ho va fer (Heston, 1966; citat a (Faraone et al., 2004)). El grup de Kety (Kety, 1988; Kety et al., 1994) va trobar que un 21% dels familiars biològics de nens adoptats que patien d'esquizofrènia també presentaven aquesta malaltia o trastorns associats. El mateix grup, per tal de controlar que el desenvolupament de la malaltia correspongués a una causa genètica més que no pas a una causa ambiental durant la gestació van comparar la prevalença de la malaltia en germanastres paternos de nens que patien d'esquizofrènia amb la prevalença en germanastres paternos de nens que no la patien, una altra vegada la prevalença del primer grup era d'un 13% mentre que la del segon era d'un 2% (Kety et al., 1994).

2.2. Alteracions neuroestructurals.

Resultats comuns a diferents estudis apunten que el pes del cervell és lleugerament menor en pacients amb esquizofrènia i que existeix una lleugera disminució en la longitud del cervell i del volum dels hemisferis. Els estudis post-mortem també indiquen que hi ha un engrandiment dels ventricles laterals i dels ganglis basals i una

reducció de les estructures del lòbul temporal i del volum talàmic (Bruton et al., 1990; Bogerts i Falkai, 1995; Harrison, 1999).

S'ha trobat que un nombre elevat de pacients amb esquizofrènia presenten gliosi (quan les neurones moren, les cèl·lules mortes són fagocitades pels macròfags. L'àrea lesionada es repara per proliferació d'astròcits que omplen la lesió, aquest procés s'anomena gliosi). Aquest fet dóna suport a diferents teories etiològiques per a l'esquizofrènia que incloguin processos infecciosos, isquèmics, autoimmunes o neurodegeneratius (Harrison, 1999). No s'ha trobat gliosi en tots els cervells estudiats de persones amb esquizofrènia, però en els que s'ha trobat, també s'han trobat les anormalitats neuropatològiques esmentades anteriorment. Això ens indica que la gliosi no és un tret de la malaltia per se ja que sinó es trobaria en totes les persones que van patir d'esquizofrènia, però sí que és un signe de canvis patològics concurrents (Harrison, 1999), és a dir, ens indica que hi ha hagut un procés patològic en el desenvolupament del SN.

S'ha trobat una gran variabilitat de paràmetres neuronals en cervells de persones diagnosticades d'esquizofrènia. Tot i que els estudis no són gaire confirmatoris, sembla que hi ha prou evidència en quant a que la mida de les neurones és més petita, especialment les neurones de l'hipocamp i del còrtex prefrontal dorsolateral. Estudis semblen indicar que aquesta disminució de la mida de les neurones va acompanyada d'un augment de la densitat neuronal. També sembla consistent la troballa que el tàlem dorsal és més petit i conté menys neurones que els cervells de controls (Bogerts et al., 1995).

Els marcadors pre i post sinàptics també disminueixen a l'hipocamp i al còrtex prefrontal dorsolateral; això podria ser donat a que hi ha una reducció del nombre de contactes sinàptics que es formen i es reben en aquestes àrees (Harrison, 1999). Aquesta troballa és coherent amb el fet que els cossos neuronals siguin més petits en les mateixes zones cerebrals, ja que la mida del cos neuronal és proporcional a la mida de les dendrites i axons. També és consistent amb que hi hagi una major densitat de neurones, ja que les dendrites, axons i sinapsis són el major component de la neurona, per tant, si aquestes estan reduïdes també estaran més comprimides (Harrison, 1999). Els registres gràfics obtinguts per tècniques de neuroimatge semblen indicar que aquestes alteracions neuronals es troben en pacients amb primer episodi de la malaltia i sense medicació; per tant, les alteracions no són conseqüència de la medicació (Harrison, 1999).

Tot i que no es puguin establir conclusions, sembla que les persones amb esquizofrènia presenten alteracions de l'asimetria normal i una preferència esquerrana. L'asimetria estructural normal del cervell consisteix en un pla temporal més gran, una fissura de Silvio esquerra més llarga i uns lòbuls frontal i temporal drets més grans. Aquestes asimetries ja estan formades al segon trimestre de gestació. Els estudis postmortem han trobat absència d'asimetria a la fissura de Silvio i mesotemporal, així com asimetria del lòbul frontal (Bogerts et al., 1995). Així s'ha trobat un parahipocamp esquerra més estret, i un engrandiment de la fissura de Silvio. També s'ha trobat que les alteracions neuropatològiques són més evidents a l'hemisferi esquerre (Harrison, 1999).

2.3. Bases bioquímiques

Dopamina

La teoria de la dopamina més bàsica (DA) proposa que l'esquizofrènia es produïda per la hiperactivitat de la dopamina en el cervell (Elkashef, Issa, i Wyatt, 1995) ja sigui per un excés de DA o per una elevada sensibilitat a la DA (un major nombre de receptors dopaminèrgics) (Bousoño, Paino, i Bascarán, 2004). L'acció d'alguns medicaments antipsicòtics i substàncies inductores de la psicosi van fonamentar aquesta teoria (Harrison, 1999). Els agonistes directes de la DA que augmenten la DA a la sinapsi indueixen quadres similars al de l'esquizofrènia (Elkashef et al., 1995; Angrist, Dathanthan, i Wilk, 1973).

Estudis postmortem en els que s'ha estudiat la concentració de DA, dels seus metabòlits i la densitat dels receptors de DA en els cervells de persones amb esquizofrènia han donat resultats controvertits. No totes les zones del cervell presenten un augment de concentració ni densitat de DA; el mateix ha succeït amb els estudis in vivo utilitzant la Tomografia d'Emissions de Positrons (PET) i la Tomografia Computeritzada d'Emissió de Fotó Únic (SPECT), que mostren hipofrontalitat, un increment del rec sanguini i un augment d'alliberament de DA presinàptica a la regió frontal després d'administrar agonistes de la DA, amfetamines i apomorfines (Harrison, 1999; Elkashef et al., 1995). Aquesta variabilitat de resultats ha conduït a reformular la teoria de la DA, proposant que hi ha una desregulació en la relació entre la hiperactivitat de les vies dopaminèrgiques mesolímbiques i la hipoactivitat dopaminèrgica a l'escorça prefrontal (Stone, Glatt, i Faraone, 2004). Això explicaria els

síntomes de deteriorament i l'alteració de la funció cognitiva trobada a pacients amb esquizofrènia.

Norepinefrina

La norepinefrina (NE) es produeix a partir de la DA per l'enzim dopamina- β -hidrolasa (DBH); s'ha formulat la hipòtesi que existeix una pèrdua de neurones noradrenèrgiques i que aquesta pèrdua condueix al deteriorament crònic i als símptomes negatius de l'esquizofrènia (Harrison, 1999). S'ha detectat un augment de NE al líquid cefaloraquídi, en plasma i en cervells postmortem de pacients amb esquizofrènia; però també s'ha trobat que els nivells de NE són variables segons l'estat del pacient, és a dir, hi ha un augment de nivells de NE quan hi ha una recaiguda i una disminució quan el pacient està estable. Tot i que els estudis no aporten una gran evidència en quant a la implicació de la NE en l'esquizofrènia si que semblen apuntar a que els nivells de NE siguin uns bons predictors de recaigudes (Elkashef et al., 1995).

Serotonina

La hipòtesi de la serotonina (5-HT) sosté que hi ha un trastorn en la producció de 5-HT que porta a períodes de producció augmentada i disminuïda i a un patró cíclic de psicosis. Com amb els neurotransmissors anteriors els resultats són controvertits, l'augment de presència de 5-HT no és uniforme en tot el cervell. Una de les línies de recerca en aquesta àrea es centra en la interacció 5-HT i DA; les neurones serotoninèrgiques innerven de manera directa a les neurones dopaminèrgiques de l'estriat i substància negra, on exerceixen un efecte modulador d'inhibició. La manipulació del sistema de 5-HT podria ser important per a regular el sistema de la DA (Elkashef et al., 1995).

Glutamat

Al llarg dels estudis bioquímics de l'esquizofrènia s'ha trobat alteració en tota una sèrie de neurotransmissors. S'han trobat nivells baixos de glutamat en persones amb esquizofrènia. El glutamat modula la relació entre les projeccions dopaminèrgiques mesolímbiques i mesocorticals (Stone et al., 2004). L'àcid gamma-aminobutíric (GABA) s'origina a partir del glutamat. Les neurones GABA inhibeixen directament les neurones dopaminèrgiques als ganglis basals i es va proposar que la disminució de la inhibició del GABA podria ser responsable de la hipotètica hiperactivitat del sistema DA a l'esquizofrènia. També s'ha trobat que metabòlits de la β -endorfina i de colecistoquinines tenen un efecte antipsicòtic tot i que els estudis no són confirmatoris (Elkashef et al., 1995). Hi ha diversos estudis realitzats amb altres neurotransmissors però el sistema DA és el més àmpliament estudiat, de fet, els altres neurotransmissors s'han estudiat en quant interaccionen amb la DA (Elkashef et al., 1995).

Estrògens

Nombrosos estudis han trobat que l'esquizofrènia és menys present en dones que en homes, també han descrit que les dones tenen una edat d'inici més tardana i tenen un curs menys sever (Leung i Chue, 2000; Usall, Ochoa, Araya, Gost, i Busquets, 2000); aquestes troballes han portat a que es proposi la "hipòtesi estrogènica" de l'esquizofrènia que defèn que existeix un efecte protector dels estrògens en dones amb vulnerabilitat a presentar la malaltia.

Els estrògens posseeixen un efecte modulador del sistema dopaminèrgic (Di Paolo, Bedard, i Bedard, 1989; Hafner, Behrens, De Vry, i Gattaz, 1991), tenen la capacitat d'inhibir la recaptació de dopamina i també uns efectes genòmics a més llarg termini

que modificarien la síntesi dels receptors de dopamina (Di Paolo, 1994). Existeixen també evidències que els estrògens modifiquen els sistemes serotoninèrgics i glutamanèrgics (també implicats en l'etiologia de l'esquizofrènia) (Leung et al., 2000). Aquesta hipòtesi també ha estat contrastada en diversos estudis que han trobat que els nivells d'estrògens en dones amb esquizofrènia són més baixos que en dones sanes i que l'inici de la malaltia i les recaigudes apareixien amb més freqüència coincidint amb les fases del cicle menstrual amb nivells baixos d'estrògens (Riecher-Rossler, Hafner, Stumbaum, Maurer, i Schmidt, 1994).

2.4. Determinants ambientals pre i postnatsals de l'esquizofrènia.

Els estudis semblen indicar que un factor teratogen (per exemple, el virus de la grip) experimentat durant el segon trimestre de gestació augmenta el risc de desenvolupar esquizofrènia (Schiffman, Carter, Machón, i Mednick, 2004). En un estudi realitzat entre les persones de Hèlsinki que havien estat exposades al virus de la grip durant l'epidèmia de grip del 1957, es va observar que hi havia un augment de la taxa d'esquizofrènia: un 86.7% dels pacients amb esquizofrènia dels qui el seu segon trimestre de gestació coincidia amb el pic de l'epidèmia tenien mares que havien contret la grip (Machon, Mednick, i Huttunen, 1995; Mednick, Machon, Huttunen, i Bonett, 1988).

Els factors teratogènics experimentats en un moment prenatal i perinatal s'han vinculat amb un augment de l'espai ventricular (Cannon et al., 1993) i amb alteracions estructurals a l'hipocamp (Hayashi et al., 1998) així com amb un augment de moviments involuntaris anormals en nens (Walker, Savoie, i Davis, 1994). Les alteracions motores d'aquesta mena poden ser conseqüència d'una alteració

prematura del desenvolupament neurològic que deixa al subjecte no només vulnerable en front trastorns motors sinó també en front dèficits perceptius i cognitius (Schiffman et al., 2004). Aquests dèficits neuromotors que es troben a la infància es relacionen amb l'esquizofrènia de l'adult; per exemple, es va observar que els dèficits neuromotors i trastorns de conducta manifestats durant la infància es relacionaven amb un augment de l'espai ventricular a l'edat adulta (Walker, Lewine, i Neumann, 1996). Com s'ha descrit anteriorment un tret neuroanatòmic constant és el gran espai ventricular i el descens del volum cortical.

Les Complicacions Obstètriques (CO) es defineixen com desviacions de l'evolució normal del desenvolupament durant l'embaràs, part i període neonatal prematur (McNeil i Cantor-Graase, 2000). Les CO poden ser de diversos tipus i intensitats. Diversos investigadors han trobat CO més i menys específiques per a l'ulterior desenvolupament de l'esquizofrènia. Així, Geddes i cols. (Geddes et al., 1999) van veure com la ruptura prematura de membranes, la prematuritat, i l'ús d'incubadora o la reanimació eren factors associats al desenvolupament de la malaltia. Altres autors troben que CO que condueixen a una manca d'oxigen com per exemple una hemorràgia durant l'embaràs, un part prolongat, complicacions amb el cordó umbilical i asfíxia, estan altament relacionades amb la manifestació de l'esquizofrènia en l'edat adulta (McNeil, Cantor-Graae, i Weinberger, 2000). Les CO també es relacionen amb les alteracions cerebrals trobades en pacients amb esquizofrènia, trobant-se ventricles més grans i hipocamps més petits en nens que van experimentar CO (McNeil et al., 2000).

Tot i que els resultats no són concloents, hi ha estudis que relacionen una disfuncionalitat familiar amb el posterior desenvolupament de l'esquizofrènia. Brown (BROWN, 1959) va observar, que un any després de l'alta, l'índex de recaigudes de joves amb esquizofrènia era més gran en aquells que tornaven a la llar paterna que el d'aquells que vivien sols o amb algun germà. Les dades no semblaven explicar-se per cap altre variable. El contacte del malalt amb els pares semblava ser el causant de la recaiguda. El grup de Goldstein i el grup de Rund van trobar que una desviació en la comunicació, un trastorn general en els pares i un estil afectiu negatiu es relacionaven amb l'evolució de l'espectre de l'esquizofrènia en els fills (Goldstein, 1987; Rund, 1994). Quan parlem de nens d'alt risc (genèticament vulnerables) sí que l'estrès familiar és un factor de risc per al desenvolupament de la malaltia (Schiffman et al., 2002).

2.5. Teories etiològiques de l'esquizofrènia.

Tota la variabilitat de l'esquizofrènia ha fet que també es qüestioni la seva etiologia o diverses etiologies per a cada un dels possibles síndromes. A partir dels anys vuitanta, l'esquizofrènia es va començar a plantejar com un problema del neurodesenvolupament (Murray i Lewis, 1987), i en els darrers anys aquesta teoria ha acaparat la màxima atenció dels estudis publicats en revistes especialitzades. Aquesta teoria sosté que la malaltia sorgeix com una conseqüència a llarg termini d'una anormalitat del desenvolupament neural precoç (segurament prenatal, entre els 2-3 mesos de gestació) que roman en silenci fins que la regió afectada madura i hauria de començar la seva funció, seria aleshores quan els símptomes clínics de l'esquizofrènia apareixerien (Green, 1998).

La hipòtesi del neurodesenvolupament recull moltes de les troballes realitzades en els darrers anys i les emmarca en un procés comú. Dona resposta a un quadre que tindria com a etiologia una combinació de risc genètic amb la combinació d'una agressió pre o postnatal que afectaria al desenvolupament del Sistema Nerviós Central (SNC) (lesions degudes a complicacions obstètriques i perinatals; factors vírics, malnutrició o incompatibilitats amb l'RH matern; afectacions més tardanes per infeccions del SNC) (Obiols, 2001).

La teoria del neurodesenvolupament pren com a model el de vulnerabilitat-estrès. L'estrès, considerat com a esdeveniments vitals (majors o menors) que alteren els mecanismes que mantenen l'equilibri fisiològic, emocional i cognitiu de l'individu, contribueix de manera significativa al desenvolupament i curs de la psicopatologia. S'han arribat a descriure models que formulaven que l'estrès era el determinant primari per a l'evolució d'un trastorn. Però aquests models tenen força limitacions. Tot i que moltes persones experimenten situacions d'estrès extrem no totes desenvolupen un trastorn. Aquest fet va conduir al reconeixement que els processos de vulnerabilitat eren factors importants en el desenvolupament d'un trastorn (Ingram i Luxton, 2005).

El concepte de vulnerabilitat va ser introduït per primera vegada al 1977 per Zubin i Spring (Zubin i Spring, 1977) per a definir un/s factor/s (principalment genètics), relativament permanents, que predisposen a la manifestació d'episodis esquizofrènics. Darrerament, es considera que aquests factors que poden fer que una persona sigui susceptible de desenvolupar un trastorn també poden ser de naturalesa cognitiva i relacional. La vulnerabilitat és en principi estable i d'origen endògena (Ingram et al., 2005).

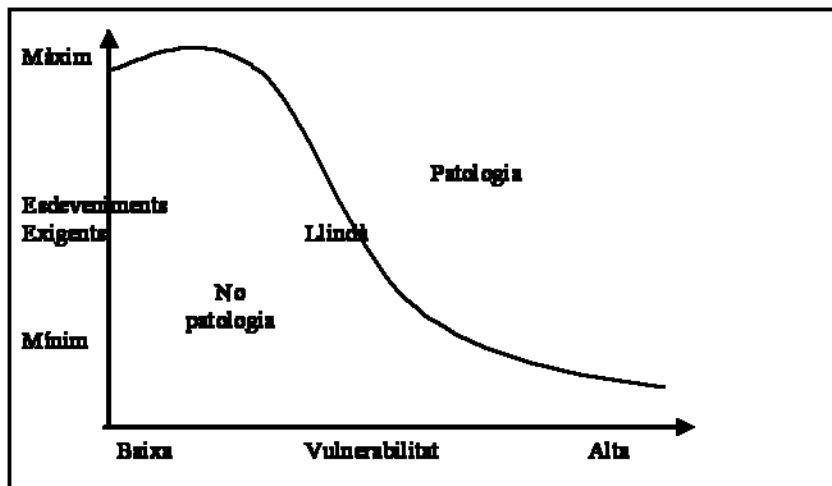


Fig 1. Model de vulnerabilitat-estrès de Zubin i Spring

El model de vulnerabilitat-estrès de Zubin i Spring (Zubin et al., 1977) estableix que tothom té un grau de vulnerabilitat que representa el seu llindar per al desenvolupament de l'esquizofrènia. El model suggereix que com més s'intensifica l'estressor, més augmenta el risc de desenvolupar el trastorn. El llindar diatètic és el punt en que una persona que es troba per sota el llindar no desenvoluparà la malaltia mentre que si es troba per sobre sí que la desenvoluparà. Aquest llindar serà diferent per a cada persona i dependrà del grau de vulnerabilitat de cadascú i del nivell d'estrès experimentat (Figura 1) (Zubin et al., 1977).

A partir de la teoria del neurodesenvolupament, Mednick i col·laboradors proposen la "Teoria dels dos impactes" (Schiffman et al., 2004; Mednick, Watson, i Huttunen, 1998). Aquesta teoria indica que hi ha dos episodis o impactes que s'associen al risc augmentat de l'esquizofrènia.

El primer impacte podria derivar-se d'una predisposició genètica per a l'esquizofrènia que podria conduir a una alteració preprogramada del desenvolupament neurològic fetal. Aquesta alteració neurològica pot interferir amb la migració neuronal, les

connexions o la mort cel·lular, i es pot correlacionar amb els posteriors trastorns cognitius; aquests trastorns al seu torn poden augmentar el risc de desenvolupar esquizofrènia. Els episodis que afecten a la gestació, com per exemple la grip o l'estrès durant el segon trimestre de gestació, també poden provocar alteracions en el neurodesenvolupament (Schiffman et al., 2004; Mednick et al., 1998).

El segon impacte seria un factor estressant ambiental, com ara la separació dels pares, la criança en una institució i nivells alts d'estrès familiar. També es considerarien un segon impacte les complicacions obstètriques (Schiffman et al., 2004; Mednick et al., 1998).

Segons la teoria, la presència d'un segon impacte sense la d'un primer no augmentaria el risc de desenvolupar esquizofrènia, però un segon impacte afegit a un primer impacte fa augmentar les probabilitats de presentar una esquizofrènia (Schiffman et al., 2004; Mednick et al., 1998).

Recollint el conjunt de les noves teories etiològiques, veiem que es basen en els resultats dels estudis de genètica, neurohistològics, epidemiològics, neuroquímics, entre d'altres que hem esmentat anteriorment.

Els estudis epidemiològics i neurohistològics indiquen que el segon trimestre de gestació és un període crític de risc per a l'esquizofrènia (Green, 1998).

Donat que parlàriem d'un trastorn d'inici en el desenvolupament fetal ja existiria un quadre premòrbid a l'inici de l'esquizofrènia; els marcadors d'un neurodesenvolupament anormal són generalment trets físics mesurables però també

són trets d'un neurodesenvolupament anormal un funcionament cognitiu i social alterats (Obiols, 2001; Green, 1998).

3. FUNCIONAMENT COGNITIU EN L'ESQUIZOFRÈNIA

La descripció clínica de dèficits cognitius a l'esquizofrènia es remunta als inicis de les classificacions d'aquesta malaltia. Quan Kräepelin va definir la simptomatologia de la Dementia Praecox va descriure els dèficits cognitius de les persones que patien aquella malaltia com característics i integrants d'aquella (Kaplan et al., 1998) . Va ser Bleuler, amb la seva introducció del terme esquizofrènia, qui va deixar-los en segon terme i no els va considerar trets distintius de la malaltia (Bleuler, 1960). Els avenços en les tècniques de neuroimatge i psicomètriques han impulsat l'estudi de les variables cognitives en la malaltia de l'esquizofrènia en els darrers 30 anys. Els resultats obtinguts han mostrat l'existència de processos neuropatològics subjacents a la malaltia i els seus correlats neuropsicològics, a més s'ha trobat que els dèficits cognitius es troben en un gran nombre de pacients que pateixen esquizofrènia.

El model neuropsicològic actual de l'esquizofrènia s'ha format gràcies al desenvolupament de les tècniques de neuroimatge, electrofisiologia, neuropsicologia, neuropatologia, entre d'altres, i estableix que els dèficits cognitius són l'expressió d'un mal funcionament del cervell conseqüència d'una infraactivació metabòlica del lòbul frontal i per anormalitats dels cricuits neuronals que connecten els lòbuls frontals, temporal i límbic (Penades, 2002) .

3.1. Dèficits cognitius a l'esquizofrènia.

Troben dos subtipus de funcions cognitives que podrien estar alterades a l'esquizofrènia: les funcions cognitives bàsiques i les funcions de cognició social. Entre les primeres trobaríem l'atenció, la memòria i les funcions executives, sent el

l'expressió verbal la funció que sembla estar més preservada en aquests pacients (Asarnow, 1999). L'altre tipus de funcions són les de cognició social que serien les capacitats necessàries per a percebre correctament l'entorn, trobar solucions en cas de conflicte i per a dur a terme les conductes dirigides a solucionar els problemes que es perceben (Bousoño et al., 2004). Seguint el model de Brenner (Hodel i Brenner, 1994) dels cercles viciosos, les alteracions de les funcions cognitives bàsiques serien les causants (entre d'altres factors) dels problemes que tenen aquests pacients en les relacions interpersonals i en l'adaptació social (és a dir, afectarien directament a la cognició social).

3.1.1. ATENCIÓ

No està clar quina dimensió concreta de l'atenció està alterada en els pacients amb esquizofrènia, ja que l'atenció és un fenomen complex i hi participen molts processos: mantenir un estat d'alerta, dirigir l'atenció a estímuls novells, filtrar la informació rellevant, canviar d'un conjunt d'estímuls a un altre i ràpidament escanejar i discriminar els estímuls diana, entre d'altres accions (Gourovitch i Goldberg, 1996). Tot i que podria semblar que un dèficit en atenció afectaria negativament a l'execució d'altres capacitats cognitives, estudis correlacionals indiquen que una disfunció atencional explica un percentatge molt petit de la variança d'altres funcions (Goldberg, David, i Gold, 2004). Aquest resultat no recolzaria el model circular de Brenner (Hodel et al., 1994) que sosté que alteracions en les funcions cognitives elementals (atenció, codificació) influïrien sobre funcions cognitives més complexes i a l'inrevés.

L'habilitat d'un individu de discriminar estímuls diana d'entre altres estímuls sota diverses condicions durant un període de temps més o menys llarg s'anomena atenció

sostinguda o vigilància (Green, 1998). S'ha observat que les persones que pateixen d'esquizofrènia mostren dèficits en aquesta capacitat (Green, 1998; Goldberg et al., 2004). El Continuous Performance Test (CPT) fa referència a instruments de mesura d'atenció sostinguda. S'han realitzat molts estudis utilitzant aquest tipus de proves amb persones que pateixen esquizofrènia, generalment obtenint resultats que reforçaven la presència de dèficit en la capacitat d'atenció (Mass, Wolf, Wagner, i Haasen, 2000).

L'atenció selectiva es defineix com aquella capacitat per centrar-se en un estímul i ignorar els estímuls "contaminants" simultàniament (Green, 1998). Aquesta capacitat també s'ha descrit alterada en les persones que pateixen esquizofrènia (Green, 1998; Goldberg et al., 2004).

De les funcions cognitives que trobem alterades en l'esquizofrènia l'atenció sostinguda és la que es troba relacionada de manera més consistent amb el funcionament social segons una revisió realitzada per Green (Green, 1996).

Els dèficits en atenció que trobem en persones que pateixen d'esquizofrènia no són conseqüència de la medicació neurolèptica (Lussier i Stip, 2001).

L'atenció no només es troba alterada un cop l'esquizofrènia ja s'ha iniciat sinó que també la trobem alterada en el prodroms de la malaltia (Obiols, 2001; Penades, Boget, Salamero, Catarineu, i Bernardo, 2000) i fins i tot en els familiars de primer grau dels subjectes amb esquizofrènia (Asarnow, 1999). Aquests fets reforcen l'heredabilitat de l'esquizofrènia i recolzen la teoria del neurodesenvolupament i/o dels dos impactes fent que els dèficits cognitius fossin els precursors clínics dels símptomes psicòtics. Els dèficits en l'atenció juntament amb dèficits en altres àrees cognitives també

explicarien l'endarreriment d'aprenentatge que presentaven les persones que pateixen d'esquizofrènia quan eren nens. El procés d'aprenentatge cada vegada exigeix processos cognitius més elaborats i els nens amb prodroms parteixen d'una capacitat per processar informació menor, per tant, el temps que els requereix assolir aquests processos és més elevat que el dels subjectes control, conduint a un enlentiment o retard en l'aprenentatge més pronunciat (Asarnow, 1999).

Les parts cerebrals implicades en els processos d'atenció són els lòbuls frontals, els lòbuls parietal i temporal, sistema límbic i sistemes subcorticals com l'hipotàlem. Però la implicació del còrtex prefrontal en el control de l'atenció i d'altres funcions és clau. Els lòbuls frontals no són homogenis i, per tant, una alteració en aquests pot donar símptomes atencionals molt diversos. Es poden donar patrons de resposta perseveratius i incapacitat per trobar respostes alternatives però també podem trobar un patró que es caracteritza per respondre anticipadament a estímuls nous, amb impulsivitat, hiperactivitat i inclús agitació (Bousoño et al., 2004) .

3.1.2. MEMÒRIA

Les persones que pateixen d'esquizofrènia mostren una gran varietat de dèficits mnèsics. Gold i cols. (Gold, Randolph, Carpenter, Goldberg, i Weinberger, 1992) van trobar que un nombre elevat de persones que patien d'esquizofrènia obtenien un índex de memòria general (tant verbal com visual) 15 punts per sota del seu quocient d'intel·ligència general. També s'ha trobat que la memòria que es presenta deficitària és la memòria semàntica, estant preservada la memòria episòdica. De totes maneres, els dèficits en la memòria semàntica semblen estar més relacionats amb una alteració a l'accès de la informació que no pas amb una alteració en l'emmagatzament

d'informació, de tal manera que conservarien la informació disponible a la memòria però no seria accessible al record (per això, generalment les tasques de record lliure estan alterades mentre que el reconeixement sol tenir un rendiment normal)(Bousoño et al., 2004).

Un altre procés mnèsic que es troba alterat en els pacients amb esquizofrènia és la memòria operativa; aquesta es conceptualitza com un sistema implicat en el manteniment i maneig temporal de la informació necessària per a la realització d'una àmplia varietat de tasques cognitives com l'aprenentatge, raonament i comprensió; és un espai computacional flexible que sosté funcions tant les funcions de processament com les d'emmagatzament de la informació (Bousoño et al., 2004). Aquest procés és diferent que la memòria a curt termini que s'entendria com un simple dispositiu d'emmagatzament temporal de la informació. Algunes tasques que reflexen funcions de la memòria operativa serien el Trail Making Test part B, una prova que mesura la capacitat d'alternar conceptes en la que has de poder retenir i manipular una quantitat d'informació reduïda o el test de fluïdesa verbal (ambdós proves s'explicaran en detall a l'apartat de metodologia subapartat de material).

Els dèficits en les funcions mnèsiques s'han relacionat amb alteracions als lòbuls frontals i temporals (Gourovitch et al., 1996; Seltzer, Conrad, i Cassens, 1997).

3.1.3. FUNCIONS EXECUTIVES

L'estudi de les funcions prefrontals o executives a l'esquizofrènia s'ha basat fonamentalment en que s'han trobat similituds conductuals entre les persones amb esquizofrènia crònica i els pacients amb síndromes del lòbul frontal; aquests darrers no

presenten la simptomatologia positiva de l'esquizofrènia, però mostren trets de simptomatologia negativa (Bousoño et al., 2004). Són les responsables d'organitzar i guiar l'activitat mental voluntària. Aquesta activitat està relacionada amb els lòbuls frontals i és responsable d'activitats com la direcció de l'atenció (cap a la informació específica, inhibint els estímuls no rellevants), reconeixement dels patrons de prioritat (reconeixer jerarquies i significat d'estímuls), formulació de la intenció (reconeixer i seleccionar fites), elaborar un pla de consecució o fita (anàlisi d'activitats necessàries, reconeixement de fonts i necessitats, elecció d'estratègies), execució del pla (iniciar o inhibir activitats, valorar el progrés, modificar estratègies segons sigui apropiat, mantenir la seqüència d'activitats), reconeixement de la fita (reconeixer la necessitat de modificar el nivell d'activitat, aturar-la i generar nous plans) (Junqué, 1999).

La majoria d'estudis per a valorar funció executiva en persones amb esquizofrènia han utilitzat el Wisconsin Card Sorting Test (una explicació més detallada de la prova es troba a l'apartat de metodologia, subapartat de material), obtenint baixos rendiments en aquesta prova, especialment les persones amb simptomatologia negativa (Penades et al., 2000; Nieuwenstein, Aleman, i de Haan, 2001).

3.2. Neuroimatge i esquizofrènia.

La neuroimatge estructural es basa, principalment, en dos tipus de tècniques la Tomografia Computeritzada (TC) i la Resonància Magnètica (RM). Aquesta darrera va substituir la utilització de la TC a finals dels anys vuitanta donat que tenia una resolució més alta i no emetia cap tipus de radiació (Green, 1998). El refinament de la RM ha conduït al desenvolupament de certes variacions. Per exemple, la Resonància Magnètica Espectroscòpica (RME) permet avaluar in vivo aspectes neuroquímics ja que

pot detectar nuclis d'interès específics (Liddle i Pantelis, 2004). Una altra tècnica estructural és la Tensió de Difusió (TD); la TD es basa en la forma tridimensional de la difusió d'aigua i permet examinar els feixos de matèria blanca i, per tant, les vies neuronals i la connexió neuronal de manera directa (Liddle et al., 2004). La tècnica de transferència magnètica (TM) permet la visualització de protons que s'uneixen a macromolècules com la mielina o les membranes cel·lulars en la matèria blanca (Liddle et al., 2004). Ja hem comentat en apartats anteriors les alteracions neuroestructurals que s'han trobat en pacients amb esquizofrènia.

Les tècniques que donen informació de l'activitat neural són les tècniques funcionals. Entre aquestes tècniques trobem la Tomografia per Emissió de Positrons (PET), la Tomografia Computeritzada d'Emissió de Fotó Únic (SPECT) i la Resonància Magnètica funcional (fMRI). Quan hi ha una activitat mental, l'activitat neuronal incrementa, augmentant el rec sanguini local i, en conseqüència, les necessitats d'oxigen. Si es mesuren els canvis de flux sanguini cerebral regional (rCBF) aplicant un element radiactiu que s'acumuli en el teixit cerebral segons la perfusió que permeti ser captat pel PET o SPECT, podrem obtenir mesures de l'activitat neuronal. Tot i que la substància radiactiva que s'injecta és mínima, no deixen de ser tècniques invasives. No en canvi la fMRI que després d'aplicar un impuls magnètic, permet captar la imatge de com s'alinen els protons presents en el teixit (un factor que participa en aquesta aliniació és la deoxihemoglobina). Quan les neurones realitzen una activitat, l'augment de rec cerebral fa que la concentració de deoxihemoglobina es redueixi i, en conseqüència, que el senyal de resonància magnètica s'elimini, captant doncs aquesta resposta de la senyal i donant imatges diferents segons l'activitat neuronal (Liddle et al., 2004). L'aplicació d'aquestes tècniques en pacients amb esquizofrènia ha permès la

observació d'una hipofrontalitat (a les àrees prefrontals) (Ingvar i Franzen, 1974; Wong i Van Tol, 2003) quan el pacient realitza una activitat cognitiva (molts estudis han estat realitzats amb el Wisconsin Card Sorting Test) que no s'evidencia quan el pacient està en repós (Weinberger, Berman, i Zec, 1986). S'han realitzat molts estudis per tal d'avaluar aquest fet i no tots donen suport a aquesta teoria (Chua i McKenna, 1995) i inclús hi ha autors que han rebutjat que hi hagi suficient evidència com per acceptar que hi hagi hipofrontalitat (Gur i Gur, 1995). Recentment, Hill i col·laboradors han realitzat una metaanàlisi (Hill et al., 2004) en la que van incloure 103 articles que utilitzaven tècniques funcionals amb pacients amb algun diagnòstic dins l'espectre esquizofrènic. Els resultats donaven suport a:

- Hi ha un descens del flux sanguini cerebral a tot el còrtex i es relaciona amb la durada de la malaltia.
- Hi ha hipofrontalitat en les persones amb esquizofrènia tant en repós com actius, però es relaciona directament amb la durada de la malaltia.
- El tractament neurolèptic es relaciona amb aquest enlentiment del metabolisme del flux sanguini cerebral total.

Darrerament, s'està qüestionant si realment aquesta hipofrontalitat és el reflex d'una lesió o simplement reflexa que les persones amb diagnòstic d'esquizofrènia realitzen una mala execució d'activitats cognitives i, per tant, aquesta hipoactivació del lòbul frontal es deu a la mala execució més que no pas a una anormalitat cerebral (Hill et al., 2004). La hipofrontalitat també ha estat relacionada amb la simptomatologia negativa de la malaltia. Aquest fet ha estat recolzat per la mala execució d'aquests pacients en proves cognitives que mesuren funcionament frontal (Berman et al., 1997; Penades,

2002). Mentre que la simptomatologia positiva s'ha relacionat amb una disfunció menys localitzada i més difusa de l'activitat neuronal (Berman et al., 1997).

La neuroimatge funcional ha permès observar les àrees d'activació cerebral en l'experiència al·lucinatòria auditiva, resultant ser les mateixes àrees implicades en l'audició i la parla (McGuire, Shah, i Murray, 1993; Silbersweig et al., 1995; Wong et al., 2003). Tanmateix, estructures del sistema límbic s'han trobat alterades (Liddle et al., 2004). Les funcions del sistema límbic consisteixen en la coordinació de les activitats cognitives i emocionals, la integració cortical d'alt nivell i associació d'aferències sensibles diferents, representació i anàlisi dels contextos ambientals, entrades sensorials i la generació i control d'impulsos i emocions bàsics; per tant, els dèficits estructurals i funcionals a aquestes regions podrien estar associats amb les deficiències de molts pacients esquizofrènics en les funcions cerebrals d'integració i associació que conduirien a que aquests pacients tinguessin interpretacions distorsionades de la realitat externa (Bogerts et al., 1995).

Les tècniques estructurals i funcionals semblen indicar que no hi ha una lesió focal en el cervell d'una persona que pateix d'esquizofrènia. El fet que, segons l'activitat, una regió pot estar excessivament molt o poc activa indica que el dèficit és dinàmic i, per tant, indica que la lesió es troba en la connexió entre neurones més que en una manca de cossos neuronals (Liddle et al., 2004). Segurament, la disminució de teixit cerebral reflecteixi una disminució del volum de dendrites i sinapsis que constitueixen les connexions entre neurones. El nombre de connexions entre neurones està directament relacionat amb l'estimulació cognitiva durant el desenvolupament (Liddle et al., 2004).

3.3. Dèficits cognitius associats a dimensions de símptomes en l'esquizofrènia.

La hipòtesi implícita que trobem quan es cerquen correlats cognitius associats a síndromes en la malaltia de l'esquizofrènia és que una alteració neurològica (estructural o funcional) és la causa d'ambdues manifestacions clíniques: la síndrome i el dèficit cognitiu associat. A mesura que han anat sorgint diferents anàlisis factorials de la simptomatologia, s'han anat cercant diferents correlats cognitius i de neuroimatge a les síndromes resultants per a poder confirmar la hipòtesi prèvia.

Malgrat els estudis han utilitzat diversos models sindròmics amb els que associar el funcionament cognitiu amb diferents tipologies de pacients, els pacients que mostren una predominància de simptomatologia positiva (presència de deliris i al·lucinacions) presenten un funcionament cognitiu més preservat (Seltzer et al., 1997). La justificació donada fins al moment és que aquest tipus d'esquizofrènia té una edat d'inici més tardana que no pas cap altra simptomatologia, això faria que la persona hagués tingut temps de desenvolupar les habilitats necessàries per a poder realitzar les tasques cognitives de manera correcta abans de l'inici de la malaltia.

S'ha trobat més deteriorament cognitiu en les persones que presenten més simptomatologia negativa (Penades, Gasto, Boget, Catalan, i Salamero, 2001; Grawe i Levander, 2001; Liddle, 2000; Hammer, Katsanis, i Iacono, 1995). La dimensió negativa s'ha relacionat amb dèficit d'atenció (Voruganti, Heslegrave, i Awad, 1997), funcions executives (Dickerson, Boronow, Ringel, i Parente, 1996), memòria (verbal i visual) (Seltzer et al., 1997). També s'ha relacionat amb un inici més precoç de la malaltia

donant suport a les teories que defensen un neurodesenvolupament anormal (Seltzer et al., 1997).

Honey va trobar que els dèficits en funcions cognitives en les que el lòbul frontal tenia certa implicació s'associaven a la simptomatologia negativa, mentre que aquelles que implicaven el lòbul temporal es relacionaven amb la simptomatologia positiva (Honey et al., 2003). Altres autors l'han relacionat amb un dèficit més difús (Berman et al., 1997).

La gravetat dels símptomes sembla anar en decrement de l'execució cognitiva, així com l'estat anímic del pacient i el tractament neurolèptic (Seltzer et al., 1997).

Quan a partir d'anàlisis factorials d'escales psicopatològiques resulta un factor que anomenen cognitiu, els resultats d'estudis han mostrat que aquest factor s'associa amb dèficits en l'execució de proves neuropsicològiques (Jensen, Nilsson, i Levander, 2004). Ehman i col·laboradors (Ehmann et al., 2004) van trobar que les subescales del Wechsler Adult Scale-Revised semblances i vocabulari s'associaven amb el factor cognitiu (dificultat de pensament abstracte, desorientació i atenció pobre), però l'execució en el TMT-A i dígit directe no es relacionaven ni amb el factor cognitiu ni amb l'ítem d'atenció pobre; indicant que els avaluadors quan avaluen la gravetat en atenció en realitat mesuren algun altre tipus d'atenció diferent a la que mesuren les proves cognitives.

En una metanàlisi realitzada per Nieuwenstein i col·laboradors (Nieuwenstein et al., 2001) en que analitzaven estudis que haguessin utilitzat el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (setze estudis) i/o el Continuous Performance Test (CPT) (sis estudis) en relació a 4 dimensions sindròmiques (Negativa, Positiva, Desorganitzada i Distorsió de la

Realitat) van trobar que els dèficits en les perseveracions del WCST s'associaven a les dimensions Negativa i Desorganitzada de l'esquizofrènia mentre que la sensibilitat (o disminució de la capacitat de discriminar estímuls al llarg d'un període de temps) s'associava a la dimensió Negativa de l'esquizofrènia. Ambdós proves estan relacionades amb el funcionament del lòbul frontal, per tant, aquests resultats suggereixen que existeix una disfunció més pronunciada de la xarxa neural en la que participa el lòbul frontal.

L'estudi dels correlats cognitius a la simptomatologia pot facilitar la tipificació de l'esquizofrènia ja que facilita mesures fiables. Tipificar la malaltia segons els símptomes pot ser difícil donada la dificultat d'obtenir puntuacions de qualitat fiables i vàlides donada l'alta subjectivitat de l'avaluador i moltes vegades la reticència del pacient a facilitar informació (Seltzer et al., 1997). La utilització de correlats cognitius per tal d'avaluar l'organització del pensament i de la conducta podria contribuir a taxonomitzar la malaltia. Allen (Allen, Goldstein, i Weiner, 2001) va proposar un altre model que classificava l'esquizofrènia segons l'origen neuroanatomopatològic dels dèficits cognitius que presentava el pacient afectat: l'esquizofrènia temporal, l'esquizofrènia frontal i la heterogènia, a partir de l'execució en proves cognitives. El fet de tipificar la malaltia a partir del funcionament cognitiu hauria de facilitar la planificació del tractament a l'hora que ens donaria informació sobre resposta al tractament, rehabilitació, medicació, entre d'altres.

4. CONSEQÜÈNCIES DE L'ESQUIZOFRÈNIA: DISCAPACITAT.

L'Organització Mundial de la Salut ha descrit cinc conseqüències de la malaltia de l'esquizofrènia (Barbato, 1998):

- **Mortalitat:** Malgrat l'esquizofrènia no és en ella mateixa una malaltia mortal, els índexs de mortalitat de les persones que pateixen aquesta malaltia són dues vegades superiors als de la població general. Les causes principals de mortalitat en aquelles persones que viuen a la comunitat i pateixen d'esquizofrènia eren el suïcidi i d'altres accidents, tot i que les afeccions cardiovasculars semblen ser una causa de mortalitat més pronunciada en les persones amb diagnòstic d'esquizofrènia, probablement degut a un estil de vida insà, a un accés limitat als serveis sanitaris i als efectes secundaris de la medicació antipsicòtica (Barbato, 1998).
- **Estigma social:** L'estigma social fa referència a un conjunt d'atributs desacreditatius relacionats amb unes actituds i creences negatives que afecten a la identitat de la persona i que deriven a una percepció d'un mateix perjudicada a partir del rebuig social. L'estigma està fortament vinculat a l'etiqueta de "malalt mental" i no es relaciona amb els trets i conductes reals de les persones estigmatitzades. Les conseqüències adverses de l'estigmatització poden ser la utilització d'un llenguatge pejoratiu, impediments per assolir una feina o un allotjament, un accés restringit als serveis socials, menys opcions de formar una família i un maltractament i tases d'institucionalització augmentats (Barbato, 1998).

- **Impacte en els cuidadors:** La proporció de persones amb diagnòstic d'esquizofrènia que viuen a la comunitat i que resideixen amb qualsevol membre de la família d'origen o amb la pròpia parella és d'un 82% segons els resultats d'un estudi realitzat amb una mostra d'una població situada a Barcelona i rodalies (Ochoa et al., 2003). L'impacte en aquests cuidadors informals recau en: una sobrecàrrega econòmica relacionada amb la necessitat de donar suport econòmic al pacient i amb la pèrdua de productivitat en el nucli familiar; en les reaccions emocionals en front la malaltia del pacient; en l'estrés que genera haver d'afrontar-se a les conductes anormals; en la ruptura de la rutina dins del nucli familiar; en la problemàtica de copsar amb el retraïment social o amb conductes interpersonals delicades i en les limitacions de les activitats socials dels cuidadors (Barbato, 1998).
- **Costos socials:** Una mesura que ha estat utilitzada com a indicador de l'estat de salut d'una població ha estat la pèrdua de DALYs (Disability-Adjusted Life Years). La pèrdua de DALYs causada per trastorns esquizofrènics a tot al món fou estimada a ser al voltant de 13 milions. Aquesta quantitat representa al voltant de l'1% de la càrrega total per malaltia per qualsevol causa. La malaltia de l'esquizofrènia ocupa la posició 26 a la llista de malalties segons la càrrega que generen. Una altra mesura utilitzada per avaluar els costos socials és el càlcul dels costos econòmics generats per la malaltia. En els costos econòmics hem de diferenciar entre els costos directes (al voltant de l'1.6%-2.6% dels costos generats per sanitat) i els costos indirectes (molt difícils de mesurar de manera fiable, malgrat al Regne Unit s'ha estimat que quatripliquen els costos directes) (Barbato, 1998).

- **Discapacitat Social:** La discapacitat es defineix com una restricció o incapacitat per a dur a terme una tasca de la manera que es considera normal per a un ésser humà, aquesta incapacitat resulta de la pèrdua o anormalitat funcional o estructural, ja sigui física com psíquica (Barbato, 1998). La discapacitat es considera una de les conseqüències greus de l'esquizofrènia (Strauss i Carpenter, Jr., 1974; Strauss i Carpenter, Jr., 1972) i, conjuntament amb el dèficit cognitiu i els desavantatges socials, és una àrea diana dels programes de rehabilitació. En els trastorns mentals la discapacitat pot afectar diverses àrees de funcionament social: cura personal, funcionament ocupacional, funcionament microsocial (família i persones amb les que conviu) i funcionament macrosocial (Janca et al., 1996).

Cal diferenciar entre deficiència (pèrdua o anormalitat d'una estructura o funció, temporal o permanent), discapacitat (restricció o absència de la capacitat per a dur a terme una tasca, és la objectivació d'una deficiència) i minusvàlua (situació desavantatjosa per a un individu, conseqüència de la discapacitat, que l'impedeix o limita dur a terme rols normals). Podríem resumir que la deficiència fa referència a un trastorn a nivell d'òrgans, la discapacitat fa referència a un trastorn a nivell de persona i la minusvàlua fa referència a un trastorn a nivell de societat. També cal definir el concepte de funcionament: que és un terme global que fa referència a totes les funcions corporals, activitats i participació, és a dir un terme genèric per les condicions de salut positives; mentre que discapacitat engloba les deficiències, limitacions en la activitat i les restriccions en la participació i passa a ser un terme genèric per a totes les condicions de salut negatives (World Health Organization, 2001).

Com hem esmentat anteriorment, s'ha descrit àmpliament la incapacitat de les persones amb malaltia d'esquizofrènia per a poder executar un bon funcionament social, però els estudis no són clars a l'hora de definir quina és la font d'aquesta incapacitat i, malgrat els progressos en la medicació antipsicòtica, les limitacions en el funcionament social dels pacients continuen sent una de les fonts més importants de discapacitat per a pacients comunitaris clínicament estabilitzats (Prouteau et al., 2004; Bozikas et al., 2006).

Per una banda, diversos estudis han mostrat associacions entre la simptomatologia, especialment, els símptomes negatius, i dominis de funcionament (Norman et al., 2000; Greenwood, Landau, i Wykes, 2005), però no s'ha determinat que els símptomes negatius directament influencien el funcionament social (Green, 1996) i s'ha assumit que són un vincle indirecte entre el funcionament cognitiu i el funcionament social conjuntament amb d'altres mediadors (Greenwood et al., 2005; Dickerson, Boronow, Ringel, i Parente, 1999). Però per una altra banda, tot i que alguns estudis han mostrat que hi ha associació entre el mal funcionament social i cognitiu (Dickerson et al., 1996; Ertugrul i Ulug, 2002), els efectes positius de programes de rehabilitació cognitiva no s'han traduït directament en la millora del funcionament social (Greenwood et al., 2005).

Desenvolupar una base conceptual que ajudi a explicar la discapacitat en persones amb esquizofrènia és imprescindible per a dissenyar programes dirigits a ameliorar la discapacitat i a realitzar una rehabilitació psicosocial (Shankar, Kamath, i Joseph, 1995).

4.1. Símtomes i discapacitat

Molts estudis han avaluat les associacions entre la simptomatologia positiva i negativa i un mal funcionament social, però han estat els símptomes negatius els que s'han associat de manera consistent amb la discapacitat en diverses àrees (Addington i Addington, 1999; Bozikas et al., 2006; Addington, Brooks, i Addington, 2003; Aksaray, Oflu, Kaptanoglu, i Bal, 2002; Dickinson i Coursey, 2002; Usall, Haro, Ochoa, Marquez, i Araya, 2002; Ochoa et al., 2005; Niendam et al., 2006). S'ha de considerar que l'avaluació de la simptomatologia negativa inclou l'avaluació del funcionament social del pacient i, per tant, aquest conjunt d'associacions significatives que s'han establert en diversos estudis podria haver estat previst (Addington et al., 1999; Dickinson et al., 2002), a més, els símptomes negatius sembla que no expliquen per ells mateixos la discapacitat social, ja que aquesta es manté present tot i que la simptomatologia negativa millori (Dickerson et al., 1996). La discapacitat en el funcionament social també s'ha associat amb la simptomatologia positiva (Dickinson et al., 2002) però de manera menys freqüent.

Malgrat la consistència de l'associació entre simptomatologia negativa i un mal funcionament social en diversos dominis (Norman et al., 2000; Greenwood et al., 2005; Revheim et al., 2006), no s'ha determinat que els símptomes negatius directament influencin el funcionament social ni en determinin la seva evolució (Green, 1996; Dickerson et al., 1999), i quan s'estudia la seva capacitat predictiva conjuntament amb el funcionament cognitiu, sembla ser que el darrer agafa tot el pes a l'hora d'explicar el funcionament social dels pacients (Evans et al., 2003). Aquest resultat ha conduït a que s'assumeixi que la simptomatologia és un vincle indirecte conjuntament amb d'altres

mediadors entre el funcionament cognitiu i el funcionament social (Greenwood et al., 2005; Dickerson et al., 1999). Però de nou, els resultats no són consistents i altres estudis han determinat que la simptomatologia negativa és un bon predictor d'alguns dominis de funcionament social del pacient de manera independent (Bozikas et al., 2006; Usall et al., 2002) o de manera conjunta amb el funcionament cognitiu (Milev, Ho, Arndt, i Andreasen, 2005; Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton, i Harvey, 2006). Altres estudis suggereixen que mentre en els primers episodis el funcionament cognitiu arriba a explicar percentatges molt alts de funcionament social; la simptomatologia negativa agafa més força a l'hora d'explicar el funcionament social a mesura que evoluciona la malaltia (Milev et al., 2005). Aquest fet sigui conseqüència probablement de l'actuació de la medicació antipsicòtica, la manca d'aplicació de programes de rehabilitació i l'acumulació de factors ambientals al llarg del curs de la malaltia com fets vitals estressants o la manca de suport socio-familiar.

Probablement les manifestacions simptomàtiques siguin la manifestació conductual d'un funcionament o estructura anormal del cervell que també es manifesta amb la presència de dèficit cognitiu; i el mal funcionament social sigui la conseqüència d'aquest quadre conductual i cognitiu, tot i els diversos estudis que s'han realitzat per tal de descriure aquestes relacions no trobem resultats clarificadors.

4.2. Cognició i Discapacitat

El funcionament social requereix de l'execució de tasques cognitives complexes (Ertugrul et al., 2002). Per tant, un mal funcionament cognitiu hauria de ser un factor que limités l'execució d'un bon funcionament social.

Fins al moment, la discapacitat en el funcionament social s'ha relacionat amb dèficits en memòria, fluència verbal, flexibilitat cognitiva, processament de la informació i atenció sostinguda (Dickerson et al., 1999; Prouteau et al., 2004); però principalment s'ha relacionat amb un mal funcionament frontal (Greenwood et al., 2005; Dickinson et al., 2002) i amb una mala execució en tasques que requereixen de memòria verbal (Green, Kern, Braff, i Mintz, 2000; Green, 1996; Addington et al., 1999). La discapacitat en totes aquestes funcions impossibilitaria la solució de problemes socials així com la capacitat d'adquirir habilitats psicosocials i de dur a terme activitats de la vida diària (Green et al., 2000), per tant, afectaria al funcionament social, familiar i ocupacional (Evans et al., 2004).

El funcionament social, però, no s'ha de conceptualitzar com un constructe únic i isomòrfic sinó que s'ha de tenir en compte que està format per diferents dominis, i cadascun d'aquest dominis podrà estar relacionat amb diferents dominis cognitius (Cohen, Forbes, Mann, i Blanchard, 2006). Per exemple, dèficits en memòria verbal i en la capacitat d'atenció afectarien la capacitat d'adquirir habilitats socials (Addington et al., 1999) i s'associarien amb un mal funcionament social comunitari (Cohen et al., 2006) mentre que dèficits en les funcions executives conduirien a tot un conjunt de dificultats socials i ocupacionals (Liddle, 2000), i podrien ser un bon predictor del funcionament ocupacional d'una persona amb diagnòstic d'esquizofrènia (Gold, Goldberg, McNary, Dixon, i Lehman, 2002).

La memòria verbal inclou memòria a llarg i a curt termini i una mala execució en qualsevol d'aquestes tasques no permetria que les persones poguessin dur a terme tasques socials més complexes (Green, 1996), fins i tot l'execució en tasques que

requereixen memòria verbal semblen predir a llarg termini el funcionament comunitari dels pacients (Fujii i Wylie, 2003).

Per una altra banda, un mal funcionament executiu s'ha associat amb un mal funcionament social (Penades et al., 2003), però aquesta associació no és consistent (Prouteau et al., 2004; Addington et al., 1999; Dickerson et al., 1996; Fujii et al., 2003), com tampoc ho és la capacitat predictiva del funcionament executiu respecte al funcionament social (Fujii et al., 2003).

Així com els resultats no són concluent pel que fa a la capacitat predictiva de la simptomatologia negativa en referència al funcionament social, tampoc ho són els resultats referents a la capacitat predictiva del funcionament cognitiu sobre el funcionament social (Milev et al., 2005; Bowie et al., 2006). A més, les millores en funcionament cognitiu produïdes després de l'aplicació de programes de rehabilitació cognitiva no sempre s'han traduït en millores en el funcionament social de les persones amb esquizofrènia a qui se'ls hi ha aplicat (Reeder, Smedley, Butt, Bogner, i Wykes, 2006; Greenwood et al., 2005). Altres estudis, però, ens indiquen que els tractaments psicosocials que inclouen la intervenció sobre algunes funcions cognitives tenen millors resultats en el funcionament social dels subjectes que aquells programes que no la inclouen (Penades et al., 2003).

Alguns autors proposen que és la combinació de simptomatologia amb dèficits cognitius (especialment dèficits en la memòria de treball) el que genera un funcionament social més deficitari, i suggereixen que es crea una relació de cercle viciós; així els símptomes negatius no permetrien el desenvolupament de certes tasques que permeten desenvolupar la memòria de treball, necessària al mateix temps

per a dur a terme un bon funcionament social en diversos dominis (Greenwood et al., 2005). La conjunció d'ambdós factors conduiria a un mal funcionament social.

Probablement, la manca d'homogeneïtzació en quant als instruments de mesura de discapacitat, funcionament cognitiu i simptomatològic dificulta la comparació entre els resultats dels diferents estudis. Aquest fet fa que els resultats referents a les associacions entre el funcionament cognitiu, simptomatologia i la discapacitat no hagin estat consistents (Dickerson et al., 1996).

MARC EMPÍRIC

1. PLANTEJAMENT DE L'ESTUDI

L'esquizofrènia és una malaltia molt heterogènia amb manifestacions de símptomes i curs molt variables entre els pacients. Però de totes maneres aquesta variabilitat sembla que es redueixi quan s'agrupen diverses variables en estudis factorials per crear dimensions de símptomes.

Estudiar dimensions de símptomes de l'esquizofrènia pot contribuir a investigar l'etiologia de la malaltia, ja que es podria suposar que cada síndrome, juntament amb altres variables, podria tenir tendència a associar-se amb més freqüència amb un procés patofisiològic (Liddle et al., 1992); també pot donar informació sobre el pronòstic i el curs de la malaltia i pot ajudar a confeccionar diferents mesures terapèutiques per tractar l'esquizofrènia (Nakaya et al., 1999).

Els estudis realitzats fins al moment no són concloents pel que fa a l'existència de processos patològics subjacents patognomònics a subtipus d'esquizofrènia. Entre les troballes que recolzen l'existència d'aquests subtipus trobem com dèficits de funcionament cognitiu es relacionen de manera consistent amb la simptomatologia negativa (Flashman, Flaum, Gupta, i Andreasen, 1996; Arango, Bartko, Gold, i Buchanan, 1999). Els estudis també descriuen que anys abans de l'inici de la malaltia algunes persones que desenvoluparan esquizofrènia mostren deteriorament social, funcional i cognitiu, principalment dèficit d'atenció, (Obiols, 2001; Penades et al., 2001; Remschmidt, 2002); a més, en el període previ a l'inici del desenvolupament de la simptomatologia psicòtica els dèficits cognitius s'agreugen (Niendam et al., 2006), indicant-nos alteracions en el funcionament cerebral.

Els dèficits cognitius no només s'han relacionat amb la simptomatologia. sinó que també s'han relacionat amb un mal funcionament social.

Segurament, la relació entre el dèficit cognitiu i el funcionament social reflexa la importància de les habilitats cognitives en les nostres activitats diàries (Dickinson et al., 2002). Caldria estudiar quin pes específic i quines relacions hi ha entre la simptomatologia, el funcionament cognitiu i el social per poder dissenyar programes de tractament psicosocial i farmacològic que puguin disminuir al màxim el nivell de discapacitat que presenten els pacients. És important avaluar els dèficits cognitius i la simptomatologia ja que ambdós s'associen al funcionament social (Norman et al., 1999; Green, 1996) i ambdós són subjectes a canvi després de tractament psicosocial i farmacològic (Norman et al., 1999; Penades et al., 2000). Per tant, un bon coneixement d'aquestes variables i de les seves associacions permetria poder determinar els objectius terapèutics. A més, la discapacitat social s'ha descrit com un dels indicadors de funcionalitat més importants. Ja que l'objectiu de qualsevol programa de rehabilitació és aconseguir una funcionalitat normalitzada, és necessari realitzar una descripció acurada dels factors subjacents al funcionament social de les persones que pateixen esquizofrènia (Prouteau et al., 2004) per a poder dissenyar programes terapèutics efectius.

Pel que fa a les dimensions simptomatològiques, la majoria d'estudis semblen relacionar el dèficit cognitiu amb la simptomatologia negativa (Penades et al., 2001; Grawe et al., 2001; Liddle, 2000; Hammer et al., 1995; Addington et al., 1999). Aquells estudis que han utilitzat models tetrasindròmics també relacionen el dèficit amb la dimensió desorganitzada (Nieuwenstein et al., 2001). Cal tenir en compte que l'anàlisi

factorial és un mètode de reducció de dades que mostra quins ítems estan altament correlacionats, però no necessàriament indica una relació conceptual o etiològica sinó que tan sols és descriptiva (Jiménez et al., 2002). Per a poder validar els factors simptomàtics cal cercar correlats cognitius i clínics que donin suport als resultats obtinguts a partir dels anàlisis factorials. Per exemple, l'equip de Murray (Murray, Lewis, i Reveley, 1985) va determinar tot un seguit de variables que es mostraven relacionades com la hipofrontalitat, la seva relació amb la simptomatologia negativa i amb els pròdroms de dèficit d'atenció i de mal funcionament social. Els dèficits en la neurocognició cerebral no només es veurien reflexats en dèficits en funcions cognitives sinó també en la presentació d'una determinada psicopatologia i en una mala execució de competències socials (Chino, Mizuno, Nemoto, Yamashita, i Kashima, 2006).

2. OBJECTIUS

L'objectiu principal de l'estudi és determinar quines variables (cognitives, clíniques o sindròmiques) estan associades a la discapacitat que presenten els pacients comunitaris amb diagnòstic d'esquizofrènia.

Els objectius secundaris serien:

Avaluar i descriure la psicopatologia que presenten els subjectes a partir de l'estructura sindròmica obtinguda a partir de la Positive And Negative Syndrome Scale.

Descriure el funcionament cognitiu de la mostra.

Avaluar com el funcionament cognitiu de la mostra es relaciona amb la psicopatologia que presenten els subjectes.

Avaluar les associacions entre les diferents àrees de discapacitat i el funcionament cognitiu i la psicopatologia.

3. HIPÒTESIS

Hipòtesi 1: Tot i ser un estudi descriptiu, la nostra primera hipòtesi és que la discapacitat s'associarà amb un major grau de dèficit cognitiu i gravetat de simptomatologia negativa.

Hipòtesi 2: El funcionament cognitiu estarà inversament relacionat a la simptomatologia negativa. Les funcions cognitives que es presentaran més fortament associades a la simptomatologia negativa seran la memòria i l'atenció tal com s'ha trobat en estudis anteriors.

Hipòtesi 3: Els dèficits cognitius tindran més poder de predicció del grau de discapacitat que no pas la simptomatologia negativa.

4. MÈTODE

Aquesta tesi s'estructura en un compendi de dues publicacions sobre una mateixa línia d'investigació:

Treball nº 1: Four symptom dimensions in schizophrenia outpatients. Comprehensive Psychiatry (Villalta-Gil et al., 2006a)

Treball nº 2: Neurocognitive Performance and Negative Symptoms: Are they equal in explaining disability in Schizophrenia Outpatients? Schizophrenia Research (Villalta-Gil et al., 2006b)

4.1. Disseny

Els treballs segueixen un disseny de tall transversal.

4.2. Definició de la mostra

La mostra del primer treball està formada per 231 persones amb diagnòstic d'esquizofrènia que van ser seleccionades aleatòriament a partir d'un registre informatitzat dels centres de Salut Mental que pertanyen a la xarxa sanitària de Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental. La zona de captació d'aquestes àrees (Cerdanyola, Ciutat Vella, Cornellà, Esplugues, Vilanova i la Geltrú, Gavà i el Prat) té una cobertura de població adulta de 513.500 persones residents a la ciutat de Barcelona i rodalies i d'orígens socioeconòmics diversos. Els criteris d'inclusió a l'estudi eren:

- Tenir un diagnòstic principal d'esquizofrènia d'acord amb els criteris DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000)

- Tenir entre 18 i 65 anys
- Viure a l'àrea de captació
- Haver-se visitat al menys una vegada en els darrers 6 mesos anteriors a l'inici de l'estudi.

Els pacients amb diagnòstic de retard mental, consum o abús de substàncies i/o trastorn orgànic van ser exclosos.

La mostra del segon treball està formada per 102 subjectes que pertanyien a la mostra del primer estudi als que es van afegir 11 subjectes. Aquests 11 subjectes van ser seleccionats aleatòriament a partir del mateix registre informàtic que la mostra del primer treball i provinents de la mateixa xarxa de Salut Mental. Els criteris d'inclusió i d'exclusió eren els mateixos però es va afegir la restricció que tinguessin menys de tres anys d'evolució de la malaltia. Aquest criteri restrictiu es va aplicar per tal de deshomogeneïtzar la mostra en quant a cronicitat i poder incloure pacients de pocs anys d'evolució (veure Fig. 2).

El primer treball formava part d'un estudi de seguiment a tres anys de persones amb esquizofrènia que viuen a la comunitat i les dades utilitzades en aquest primer treball són les que es van obtenir en el primer any de recollida de dades. El segon treball forma part d'un estudi d'ampliació del primer estudi al que també es van afegir altres variables i constituïa el cinquè any de seguiment de les persones que van participar al primer estudi.

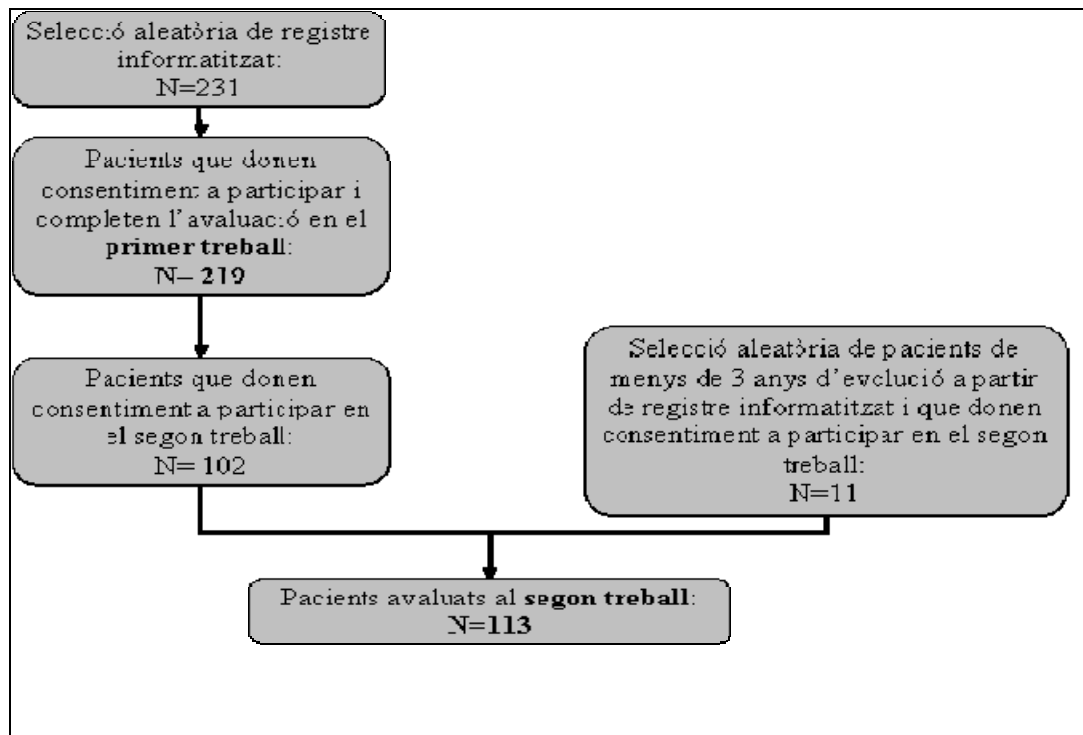


Fig. 2. Selecció de la mostra i participants dels treballs

Tots els individus seleccionats van ser informats pel seu psiquiatra de referència dels objectius i metodologia de l'estudi i van donar el seu consentiment informat a participar.

4.3. Material

Per a l'avaluació de la mostra es van administrar els següents instruments:

- Qüestionari per a la recollida de dades socio-demogràfiques, laborals, familiars i clíniques.

Per a l'avaluació de la simptomatologia:

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987), traduïda i validada al castellà (Peralta i Cuesta, 1994). (veure descripció a la secció 1.2.1 del Marc Teòric)

Per a l'avaluació del funcionament global social i clínic:

- Global Assessment of Functioning (GAF) (Endicott, Spitzer, Fleiss, i Cohen, 1976; American Psychiatric Association, 2000). Es tracta d'una escala de puntuació simple per a l'avaluació del funcionament global, que combina l'avaluació del funcionament i de la simptomatologia (alteracions del funcionament diari, prova de realitat i risc de violència o suïcidi) d'un subjecte en un període de temps específic (la setmana prèvia a l'avaluació) en un continuum de salut-malaltia psicològica o psiquiàtrica. El rang de puntuacions va des de 1 (seria la situació de més malaltia) a 100 (situació de més saludable). L'escala es divideix en 10 rangs de 10 punts cadascun. Els dos primers rangs defineixen individus sense simptomatologia activa i amb una salut mental positiva. El tercer rang fa referència a persones sense simptomatologia però sense una salut mental positiva. A partir del quart rang els subjectes ja presenten simptomatologia activa. Generalment els pacients ambulatoris es situaran entre els 30-70 punts, mentre que els pacients hospitalitzats puntuaran entre 1 i 40.

Per a l'avaluació del funcionament cognitiu:

- Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 2000). Aquest test avalua pensament abstracte i habilitat per canviar d'estratègia. Tot i que el que hem utilitzat està en format informatitzat, segueix el mateix procés que la seva versió en paper. El subjecte rep unes targetes en les que hi ha impresos d'un a 4 símbols (triangle, estel, cercle i creu) en 4 colors (blau, groc, vermell i verd). El subjecte ha de col·locar les targetes sota 4 targetes estímulo (un triangle vermell, dos estels verds, tres creus grogues i quatre cercles blaus) segons un

criteri (color, forma o número) que el subjecte ha de deduir a partir del feedback “correcte o incorrecte” que li facilita l'examinador. Se li indica al subjecte que situï les targetes sota la targeta estímul que pertoqui, el subjecte les col·loca i anirà discernint el criteri a partir de les respostes de l'examinador (correcte o incorrecte). En el moment en que col·loqui deu targetes seguint el criteri que pertoqui (primer color) l'examinador canviarà de criteri (forma i després nombre), indicant-ho només amb la resposta de correcte o incorrecte. Les puntuacions més àmpliament utilitzades són les de categories completades (on 0 indica que el subjecte no ha deduït cap criteri i 6 que ha estat capaç de deduir el criteri amb mínima informació per part de l'examinador) i errors perseveratius (s'utilitza per avaluar capacitat per formar conceptes, aprofitament de les correccions, i flexibilitat conceptual). La puntuació d'altres errors ens indicaria que el pacient que fa temptatives atzaroses, que perd el criteri o que cerca criteris més complexos perden de vista el criteri original a partir del feedback de l'examinador (Lezak, 1995).

- Trail Making Tests, formes A i B (TMT-A, TMT-B) (Reitan i Wolfson, 1993). En el TMT-A el subjecte ha de dibuixar línies que uneixin de manera consecutiva uns cercles enumerats. En el TMT-B se li demana que dibuixi línies que uneixin de manera consecutiva però alternant uns cercles amb números i d'altres amb lletres. Se li demana al subjecte que faci ambdós proves el més ràpid que pugui ja que la mesura final és el temps d'execució. El test mesura atenció visual però té un component motor important. La part B també valora la capacitat d'alternar conceptes (Lezak, 1995).

- Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 2002). Una correcta execució de les proves d'atenció, concentració o seguiment requereix fer us de l'atenció sostinguda. El CPT és un test de vigilància que presenta estímuls (lletres) seqüencials (amb variació de ritme) durant catorze minuts. Se li indica al subjecte que deixi de pitjar una tecla de l'ordinador cada vegada que es presenti l'estímul diana (la lletra X).
- Test de Aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet i Alejandre, 1998). El TAVEC segueix la mateixa estructura i estudi que el California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan, i Ober, 1987). Mesura l'"span" de memòria immediata, facilita una corba d'aprenentatge, revela estratègies d'aprenentatge (serials o semàntiques) i tendències a la interferència retroactiva o proactiva (incloent una llista d'interferència), tendències a la confabulació o confusió, mesura la memòria a curt i llarg termini i permet valorar la recuperació d'informació apresada. Consta de tres llistes de paraules que es presenten com a llista de la compra: una llista d'aprenentatge (A), una llista d'interferència (B) i una llista de reconeixement. L'estructura de les llistes A i B és idèntica; ambdues contenen setze paraules que pertanyen a quatre categories semàntiques. Dos d'aquestes categories són compartides per ambdues llistes mentre que les altres dos són exclusives de cada llista, així la llista A conté les categories d'espècies, fruites, eines i roba; la llista B conté les categories d'espècies, fruita, peix i eines de cuina. La llista de reconeixement consta de quaranta quatre paraules que provenen: totes les paraules de la llista A, algunes paraules de la llista B i altres paraules. El reconeixement d'una llista

de paraules recentment apreses és en si mateix un exercici de memòria episòdica.

- Mini Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo i Ezquerro, 1979). El MEC va ser la primera versió en castellà del Mini Mental State Examination dissenyat per Folstein (Folstein, Folstein, i McHugh, 1975). Pretén proporcionar un anàlisi breu i estandaritzat de l'estat mental que serveixi per diferenciar, en pacients psiquiàtrics, els trastorns funcionals dels orgànics. Avui en dia s'utilitza més que res per detectar i avaluar la progressió del trastorn cognitiu associat a malalties neurodegeneratives. El punt de tall per a mostra no geriàtrica indicatiu de dèficit cognitiu és de 27 punts (d'un total de 30).
- Els subtests de vocabulari, dígit i clau de números de la Weschler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) (Wechsler, 1999). El subtest de vocabulari s'administra de manera individual i consta de 35 paraules a definir. La llista de paraules és de dificultat gradual de menys a més. Les definicions facilitades pel subjecte es puntuen 0, 1 o 2 segons la seva precisió i adequació, d'aquesta manera la puntuació reflecteix el vocabulari après i l'efectivitat oral per a expressar-se. El vocabulari per si sol es considera una bona mesura del quocient d'intel·ligència premòrbid dels pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia (Seltzer et al., 1997). El subtest de dígit comprèn dos proves diferents: dígit directe i dígit invers; ambdós requereixen atenció auditiva i una certa capacitat de retenció a curt termini, però l'activitat mental implicada en cadascuna de les dues tasques és diferent. Les dues proves consisteixen en set parells de seqüències de números aleatoris que l'examinador llegeix en veu alta i que posteriorment el subjecte haurà de repetir. En la primera prova la

repetició serà en l'ordre que l'examinador ha llegit els números i en la segona serà a la inversa de la lectura dels números. La clau de números consisteix en aparellar un número amb un símbol que se li ha associat prèviament. Al subjecte se li demana que ompli els buits sota els números amb el símbol associat i disposa de dos minuts per a fer el màxim d'associacions possible. És una prova que mesura principalment execució psicomotora i en la que el quocient d'intel·ligència, memòria o aprenentatge no afecten el resultat excessivament. L'atenció sostinguda i la velocitat psicomotora si que hi juguen un paper important en el resultat de la prova (Lezak, 1995).

- Fluència Verbal Semàntica i Fonèmica (FASs, FASf) (Benton i Hamsher, 1976). La fluència verbal generalment es mesura amb la quantitat de paraules que un subjecte pot generar dins d'una categoria restringida o en resposta a un estímul en un període de temps limitat. Aquestes proves requereixen de certa memòria a curt termini per tal de controlar les paraules que ja s'han esmentat. Són una bona eina per avaluar la utilització d'estratègies per a guiar la recerca de paraules a partir d'una consigna. El "Controlled Oral Word Association" test (COWA) (Benton et al., 1976) o també anomenat FAS consisteix en tres blocs de denominació de paraules que comencin amb les lletres F, A i S durant un minut cada bloc. Es puntua el total de paraules generades en els tres blocs. A més s'hi afegeix un bloc de generar paraules a partir de la categoria "animals", es demana al subjecte que esmeni tots els animals que se li acudeixin durant un minut (Lezak, 1995).
- Test d'Stroop de colors i paraules (Golden, 1994). El test d'Stroop es basa en que es triga més en anomenar els colors de taques de color que llegir el nom

del color i encara es triga més en anomenar els colors amb els que s'ha imprès un nom de color diferent al color de la tinta. Aquest alentiment s'ha atribuït a una manca d'inhibició de resposta i a una disfunció de l'atenció selectiva. La prova es basa en processar de manera selectiva un estímul concret (l'anomenament del color de la tinta) mentre que bloqueges constantment el processament d'estímuls constants (la lectura del color). El nombre de proves inclòs en el test són tres: la lectura de les paraules, l'anomenament de les taques de color i l'anomenament del color amb el que s'han imprès noms de colors. El subjecte disposa de 45 segons per a anomenar el màxim de paraules que pugui en cada prova.

Aquest seguit de proves neuropsicològiques es van agrupar en 4 grups de funcions cognitives :

- **Habilitats d'abstracció i flexibilitat:** Inclou les proves del WCST i del test d'Stroop ja que ambdues requereixen de les habilitats cognitives de solució de problemes-abstracció, l'habilitat de canviar d'estratègies i d'inhibició de resposta (Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou, i Karavatos, 2004; Friis, Sundet, Rund, Vaglum, i McGlashan, 2002).
- **Memòria operativa:** Inclou les proves de fluència verbal (FAS) (Kiefer, Apel, i Weisbrod, 2002; Hill, Ragland, Gur, i Gur, 2002), i la part B del TMT. El TMT-B s'ha descrit anteriorment com una mesura de memòria operativa (Bousoño et al., 2004; Asarnow, 1999) i s'ha analitzat anteriorment amb tasques de fluència verbal (Ehmann et al., 2004) tot i que també requereix de l'habilitat de canviar estratègies.

- Atenció (Hill et al., 2002): Aquest resum inclou les proves de CPT-II, TMT-A i els subtests del WAIS de clau de números i dígit.
- Memòria Verbal: Aquest resum inclou la prova de TAVEC.

Per a l'avaluació de la discapacitat:

- World Health Organization Disability Assessment Scale - short version (WHO DAS-s) (Janca et al., 1996): Aquesta escala s'utilitza per tal de mesurar la discapacitat en relació a les tasques i rols que s'esperen d'una persona en el seu entorn sociocultural. És una escala que deriva de la WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO DAS) i es va dissenyar seguint els principis de la International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH). Aquesta escala s'utilitza per a valorar l'eix IV de segons l'ICD-10 (World Health Organization, 1992). La persona que realitzi l'avaluació ha de puntuar la discapacitat en una escala de rang 0-5 per a quatre àrees de funcionament (cura personal, funcionament ocupacional, funcionament familiar i funcionament social). Una puntuació de 0 significaria que la persona no presenta discapacitat en cap moment i presenta un funcionament d'acord a les normes del seu grup o context sociocultural; i una puntuació de 5 ens indicaria que el funcionament està molt allunyat de les normes socioculturals i el pacient es mostra greument discapacitat tot el temps, si una persona manté un funcionament adequat gràcies a que rep el suport d'una altra persona també hauria de puntuar 5.

4.4. Procediments

Per a la realització de tots els treballs de recerca, el protocol d'estudi va ser avaluat i acceptat pel Comitè d'Ètica de Sant Joan de Déu - Serveis de Salut Mental.

Treball nº1: "Four symptom dimensions in schizophrenia outpatients" Comp. Psych.

Els subjectes van ser seleccionats de manera aleatòria a partir d'un registre informatitzat dels Centres de Salut Mental de la xarxa de Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental. Posteriorment, els seus terapeutes de referència van informar als subjectes seleccionats sobre els objectius i metodologia de l'estudi i els hi van demanar el seu consentiment a participar. Els subjectes van ser avaluats pel seu terapeuta de referència. Tots els terapeutes que participaven a l'estudi van ser entrenats per a la passació de les escales. El protocol d'avaluació estava format per un qüestionari socio-demogràfic i clínic, per la PANSS, el DAS i el GAF. L'avaluació es va estimar que tenia una durada d'una sessió de menys d'una hora i mitja.

Treball nº 2: "Neurocognitive Performance and Negative Symptoms: Are they equal in explaining disability in Schizophrenia Outpatients?" Sch. Res.

Per al segon treball es va seleccionar la mostra de la manera especificada en el corresponent apartat. Els subjectes es visitaven en algun Centre de Salut Mental de la xarxa de Sant Joan de Déu-Serveis de Salut Mental. Els seus terapeutes de referència van informar als subjectes seleccionats sobre els objectius i metodologia de l'estudi i els hi van demanar el seu consentiment a participar. Els subjectes van ser avaluats per dues avaluadores en el seu centre de referència. Les avaluadores van ser entrenades per a la passació de les escales i es va fer un estudi de fiabilitat interobservadores. El

protocol d'avaluació estava format per tot el material especificat en el corresponent apartat. L'avaluació es va estimar que tenia una durada de quatre sessions de menys d'una hora.

4.5. Anàlisi Estadística

Primer treball

Primer es va avaluar si hi havia diferències significatives entre les persones que van completar l'avaluació i les que no per a les variables clíniques i sociodemogràfiques utilitzant la prova t d'Student de comparació de mitjanes amb la finalitat d'avaluar la representativitat de la mostra.

Es va realitzar un anàlisi factorial de la PANSS, que va obtenir un conjunt menor de variables endreçades de manera decreixent segons la seva variabilitat i que intenten explicar un model subjacent. L'anàlisi factorial és un instrument estadístic que ens permet identificar grups d'ítems correlacionats entre si. Cadascun d'aquests grups d'ítems es denomina factor. Les noves variables (factors) es formen com a combinacions lineals de les variables originals. Les anàlisis factorials que ens proposem realitzar tindran les següents característiques:

- Mètode d'extracció de factors: components principals sobre la matriu de correlacions.
- Nombre màxim d'iteracions per a convergència: 100.
- Nombre de factors: 3, 4 i 5.

- Mètode de rotació: Oblimin directe (rotació obliqua); $\delta=0$. Escollim aquest mètode de rotació ja que es pressuposa que les variables estaran relacionades entre elles.
- Nombre màxim d'iteracions per a convergència en rotació: 100.
- Els factors resultants haurien de tenir eigenvalues més grans d'1,5 i haurien d'explicar més del 50% de la variància.
- Estimació de l'alpha de Cronbach per tal de determinar la consistència interna dels factors.

Un cop haguem obtingut els factors, estudiarem com aquests es relacionen amb:

- variables numèriques escalars com edat, edat d'inici, anys d'evolució, GAF i DAS total amb el coeficient de correlació de Pearson
- Variables categòriques com els anys d'escolarització amb una ANOVA.
- Comparació de mitjanes segons el gènere mitjançant un t-test.

Segon treball

Per tal de mesurar el grau de concordança entre les dues avaluadores per a les proves del protocol es va realitzar un estudi pilot en el que es va calcular l'índex Kappa de Cohen. Uns valors de kappa superiors a 0.80 indiquen un grau d'acord entre els investigadors excel·lent segons els criteris de Landis (Landis i Koch, 1977).

Per a obtenir un estàndard mètric per a les comparacions entre les proves de funcionament cognitiu, les proves es van puntuar tal com s'especificava en els seus manuals i es van convertir a puntuacions T corregides demogràficament. Les puntuacions per a cada funció cognitiva que es va avaluar (abstracció i flexibilitat,

memòria verbal, memòria operativa i atenció) van ser obtingudes a partir del càlcul de la mitja de les proves que quedaven incloses en cada funció (Hill et al., 2002).

Donat que els síndromes resultants d'anàlisis factorials dels ítems de la PANSS són inestables al llarg del temps (Hill et al., 2002) vam considerar oportú utilitzar els factors resultants de l'anàlisi factorial de les puntuacions obtingudes per la nostra mostra a l'escala PANSS (Villalta-Gil et al., 2006a).

Per avaluar la relació entre els factors de símptomes, discapacitat i funcionament cognitiu es van calcular els coeficients de correlació de Pearson. Tan sols aquells amb un valor p més petit que 0.01 es consideren significants amb la finalitat de corregir els errors tipus-I donat l'alt nombre de variables a correlacionar.

Per tal d'establir la capacitat predictiva de les funcions cognitives avaluades i les variables clíniques en les dimensions de discapacitat, es van realitzar models de regressió lineal. A més d'aquestes variables, es van introduir al model el gènere, l'edat, l'educació, els anys d'evolució i l'edat d'inici. La reducció del model es va realitzar utilitzant el mètode de passos successius.

Totes les anàlisis estadístics es van calcular amb el paquet estadístic informàtic SPSS per a Windows 10.0 (2002).

5. RESULTATS



Available online at www.sciencedirect.com



Comprehensive Psychiatry 47 (2006) 384–388

Comprehensive
PSYCHIATRY

www.elsevier.com/locate/comppsych

Four symptom dimensions in outpatients with schizophrenia

Victòria Villalta-Gil^a, Míriam Vilaplana^a, Susana Ochoa^{a,*}, Montserrat Dolz^a, Judith Usall^a,
Josep Maria Haro^a, José Almenara^b, Juan Luis González^b, Carolina Lagares^b,
the NEDES Group^{a,1}

^aResearch and Development Unit, Sant Joan de Déu, Serveis de Salut Mental, Fundació Sant Joan de Déu, St Boi de Llobregat, Spain

^bBiostatistics Department, University of Cadiz, Cadiz, Spain

Abstract

Objective: The aim of this study was to assess the dimensional structure of the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) to identify the psychopathological profiles of outpatients with schizophrenia.

Method: Two hundred and thirty-one persons with schizophrenia (*DSM-IV* criteria) were randomly selected from a register that included all patients under treatment in 5 mental health care centers in Spain. Patients were evaluated with a sociodemographic and clinical questionnaire, the PANSS, the Disability Assessment Scale short version, and the Global Assessment Functioning Scale. A principal component analysis with oblimin rotation was used to examine the factor structure of the PANSS. Different statistical analyses were done to compare the resulting factors with clinical, disability, and social functioning variables.

Results: Mean age of patients included was 39.6 years and approximately 65% were male. Four principal components, each of them with eigenvalues greater than 1.5, accounted for 56.22% of the variance. After oblimin rotation, these factors were identified as the Negative (32.48%), Excitement (11.29%), Affective (7.45%), and Positive (5.01%) components. Significant positive correlation between age and the negative dimension was found. Also, we observed significant negative correlations between global assessment functioning and negative and positive dimensions. Total disability was significantly positively related to all dimensions.

Conclusion: Positive and negative dimensions are common in all principal component analysis results, but we also found affective and excitement dimensions. The present finding suggests that further investigation of symptom dimensions may help to improve symptom-specific treatments; future research should focus on the design of new treatment programs considering these results.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Principal component analysis; Psychopathology; Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

1. Introduction

Schizophrenia is a heterogeneous illness. There is no specific clinical description for schizophrenia; on the contrary, its classification by symptoms is still controversial.

The clinical subtypes described by Kraepelin [1] at the beginning of the last century are still in use. However, in the last 3 decades, new models describing up to 5 symptom

dimensions in schizophrenia have been proposed. Crow [2] suggested the existence of 2 different pathological processes, type 1 and type 2, that could coexist in the same patient. The first type refers to the productive symptoms of the disorder (hallucinations, delusions, and thought disorders) and the second to the deficit syndrome (blunted affect, social withdrawal, poverty of speech).

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) is one of the most common instruments used in the assessment of symptoms in schizophrenia. The scale classifies symptoms in 3 subscales: positive, negative, and general [3]. However, later analysis also detected different associations of symptoms in more than 3 factors. Strauss et al [4] described 3 clinical dimensions: positive, negative, and relational. Liddle [5] and Peralta et al [6] described a syndromic trifactorial model consisting of the presence-absence of hallucinations or/and delusions (or positive),

* Corresponding author. Tel.: +34 93 6406350; fax: +34 93 6305319.

E-mail address: sochoa@sjd-ssm.com (S. Ochoa).

¹ The NEDES group is a multidisciplinary group of researchers that includes Araya, S; Asensio, P; Autonell, J; Benito, A; Busquets, E; Carmona, C; Casacuberta, P; Castro, M; Díaz, N; Dolz, M; Foix, A; Giral, JM; Gost, A; Haro, JM; Marquez, M; Martínez, F; Martínez, R; Miguel, J; Negro, MC; Ochoa, S; Osorio, Y; Paniego, E; Pantinat, L; Pendàs, A; Pujol, C; Quilez, J; Ramon, J; Rodríguez, MJ; Sánchez, B; Soler, A; Teba, F; Tous, N; Usall, J; Valdelomar, M; Vaquer, J; Vicens, E; Zamora, M.

thought and behavioral disorganization, and negative symptoms. Kay and Sevy [7] suggested a 4-syndrome dimension model: negative, positive, depressive, and emotional. Lindenmayer et al [8] added to this model a new dimension, which was named cognitive.

Despite the diversity of symptom components in each syndrome dimension, there are 2 findings replicated in all symptom dimension studies:

- The immutability of the positive and negative syndrome dimensions [9].
- Syndromes are not mutually exclusive [7]. This could indicate that the clinical manifestations of schizophrenia are indicative of different pathological processes, which could be more or less disturbed in the different schizophrenia syndromes.

The aim of this study was to assess the dimensional structure of the PANSS in a Spanish sample to identify the psychopathological profiles of outpatients with schizophrenia.

2. Material and methods

2.1. Sample

Two hundred and thirty-one persons with schizophrenia were randomly selected from a register that included all patients under treatment in 5 mental health care centers belonging to the Sant Joan de Déu–Mental Health Services Network; all of them were under pharmacological treatment for psychosis. They represent different sociodemographic groups from the city of Barcelona and its surroundings.

Inclusion criteria were (a) primary diagnosis of schizophrenia (*DSM-IV* criteria); (b) age between 18 and 65 years; (c) living in the catchment area of the participating MHCC; and (d) having done at least 1 outpatient visit during the 6 months before the beginning of the study. Patients with a diagnosis of mental retardation or neurological disorder were excluded [10]. All diagnoses of schizophrenia were reviewed by one of the investigators, and doubtful cases were confirmed by a second psychiatrist.

All selected individuals received a complete description of the study from their psychiatrist and provided their written informed consent to participate voluntarily in the study which was previously approved by the Sant Joan de Déu–Mental Health Services Ethics Committee and Review Board.

2.2. Assessment

All patients were evaluated with a sociodemographic and clinical questionnaire, the PANSS (Spanish version) [11], the Disability Assessment Scale short version (DAS-sv) [12,13], and the Global Assessment Functioning (GAF) Scale [14,15], which were administered by the treating psychiatrist.

2.3. Data analysis

A principal component analysis (PCA) with oblimin rotation was used to examine the factor structure of the

PANSS. We have used oblimin direct rotation with a δ value of 0, because we assumed an interrelation between items of the PANSS. Principal component analysis for 3, 4, and 5 symptom dimensions was conducted. As the 4-dimensional model presented a higher clinical consistency, we decided to only analyze this one.

Cronbach's α was estimated for each of the components to determine internal consistency.

The association of the 4 factors that resulted from the PCA with the clinical and outcome variables was analyzed. For the continuous variables, age, age at onset, years since onset, GAF, and total DAS Pearson's correlation coefficients were calculated. Student *t* test was used for the analysis of sex differences, and analysis of variance was used for educational background.

All statistical analyses were calculated with SPSS for Windows 10.0 (SPSS, Chicago, Ill) [16].

3. Results

Table 1 shows the characteristics of the patients included in the study. Approximately 65% of the sample were male, mean age of the sample was 39.6 (11.97) years, and 57.7% of the sample had an average educational background (between 5 and 12 years of education). Most subjects were single (66.8%), whereas only 20.9% were living with their partner or were married. A total of 48.6% of the sample were living with their parents, followed by 26.4% who were living with their own family. Subjects receiving some kind of pension accounted for a total of 67.3% of the sample, and only 8.6% were working at the time of the assessment. Patients had been admitted to a hospital a mean number of 3.52 times, although 17.1% of the sample had never been hospitalized.

The evaluation was completed for 219 patients or 94.8% of the total sample. There were no differences in any of the sociodemographic variables shown in Table 1 between the people who answered the questionnaire and those who did not. Table 2 shows the PANSS mean scores.

Four principal components, with eigenvalues greater than 1.5, accounted for 56.22% of the variance. After oblimin rotation, these factors were identified as Negative, Excitement, Affective, and Positive components in decreasing order of relative importance. Table 3 shows the components of each of the 4 factors.

The calculation of internal consistency using Cronbach's α showed good reliability coefficients. The Negative

Table 1
Descriptive statistics (N = 219)

	Mean (SD)	Range (min-max)
Age	39.64 (11.97)	18.9-67.5
Age at onset	23.12 (7.31)	5.45-57
Years since onset	16.52 (10.13)	1.43-48.2
Number of hospitalizations	3.52 (4.07)	0-25
GAF	43.45 (13.11)	15-85
Total DAS	10.92 (4.38)	1-20

component gave a reliability of $\alpha = .92$; the Excitement component, $\alpha = .77$; the Depression component, $\alpha = .72$; and the Positive component, $\alpha = .84$.

Principal component analyses for the 3 and 5 symptom dimensions were also conducted. All components of the 3-dimensional model had an eigenvalue greater than 1.5, accounting for 51.22% of the variance. The analyses revealed that the Negative component had the greatest amount of variance (32.48%). The Positive component was the second and the Depression component third. The last PCA conducted revealed 5 components with eigenvalues greater than 1, accounting for 60.46% of the variance; the components in decreasing order of relative importance were as follows: Negative, Hostility, Depression, Positive, and Good functioning. As the 4-dimensional model presented a higher clinical consistency, we decided to only analyze this one.

We only found significant positive correlation between age ($r = 0.167$, $P < .014$) and years since onset ($r = 0.141$, $P < .037$) and the negative dimension. Also, significant negative correlations between GAF and negative ($r = -0.467$, $P < .000$) and positive ($r = -0.417$, $P < .000$) dimensions were found. Total disability was significantly positively related to all dimensions: Negative ($r = 0.632$, $P < .000$), Excitement ($r = 0.240$, $P < .000$), Affective ($r = 0.203$, $P < .003$), and Positive ($r = 0.395$, $P < .000$). No

Table 2
Positive and Negative Symptoms Scale items descriptive statistics (N = 219)

Items	Mean (SD)	Range (min-max)
P1: Delusions	2.88 (1.61)	1-7
P2: Conceptual Disorganization	2.83 (1.49)	1-7
P3: Hallucinatory Behavior	2.39 (1.61)	1-7
P4: Excitement	1.97 (1.09)	1-5
P5: Grandiosity	1.51 (0.99)	1-6
P6: Suspiciousness	2.93 (1.41)	1-7
P7: Hostility	1.87 (1.19)	1-6
N1: Blunted Affect	3.73 (1.57)	1-7
N2: Emotional Withdrawal	3.78 (1.57)	1-7
N3: Poor Rapport	3.68 (1.64)	1-7
N4: Passive/Apathetic Withdrawal	4.36 (1.63)	1-7
N5: Difficulty in Abstract Thinking	3.95 (1.96)	1-7
N6: Lack of Spontaneity	3.40 (1.72)	1-7
N7: Stereotyped Thinking	3.32 (1.46)	1-7
PG1: Somatic Concern	2.18 (1.45)	1-7
PG2: Anxiety	2.93 (1.33)	1-7
PG3: Guilt Feelings	1.49 (0.92)	1-6
PG4: Tension	2.23 (1.15)	1-6
PG5: Mannerism and Posturing	1.86 (1.18)	1-6
PG6: Depression	2.35 (1.36)	1-7
PG7: Motor Retardation	2.24 (1.33)	1-7
PG8: Uncooperativeness	2.11 (1.39)	1-7
PG9: Unusual Thought Content	2.44 (1.46)	1-7
PG10: Disorientation	1.39 (0.88)	1-6
PG11: Poor Attention	2.39 (1.30)	1-7
PG12: Lack of Judgment and Insight	3.58 (1.77)	1-7
PG13: Disturbances of Volition	3.08 (1.60)	1-6
PG14: Poor Impulse Control	2.11 (1.40)	1-7
PG15: Preoccupation	2.71 (1.40)	1-7
PG16: Active Social Withdrawal	3.69 (1.75)	1-7

Table 3

Four-component PCA of PANSS items

Items	I	II	III	IV
<i>Negative (eigenvalue = 9.74; % of total variance = 32.48)</i>				
N1: Blunted Affect	0.84	−0	0.07	−0
N2: Emotional Withdrawal	0.92	0	−0.1	−0
N3: Poor Rapport	0.91	0	−0.1	0.01
N4: Passive/Apathetic Withdrawal	0.86	−0	−0.1	−0.1
N5: Difficulty in Abstract Thinking	0.7	0.12	0.02	0.07
N6: Lack of Spontaneity	0.91	0.01	−0.1	−0.1
N7: Stereotyped Thinking	0.68	0.16	0.12	0.12
PG5: Mannerisms and Posturing	0.34	0.05	0.12	0.17
PG7: Motor Retardation	0.56	−0.4	0.19	0.06
PG13: Disturbances of Volition	0.5	0.08	0.28	0.16
PG16: Active Social Withdrawal	0.75	0.14	−0	−0.1
<i>Excitement (eigenvalue = 3.39; % of total variance = 11.29)</i>				
P4: Excitement	−0	0.5	0.4	0.12
P6: Suspiciousness	0.17	0.45	0	0.34
P7: Hostility	0.1	0.75	0.11	0.08
PG8: Uncooperativeness	0.27	0.54	−0.1	0.12
PG14: Poor Impulse Control	0.06	0.55	0.43	0.1
<i>Affective (eigenvalue = 2.23; % of total variance = 7.45)</i>				
PG1: Somatic Concern	0.05	−0.2	0.52	0.16
PG2: Anxiety	−0.1	0.13	0.75	0.07
PG3: Guilt Feelings	−0.1	0.08	0.58	−0.2
PG4: Tension	0.19	0.35	0.67	−0.2
PG6: Depression	−0	−0.4	0.54	0.12
PG15: Preoccupation	0.16	−0.1	0.65	0.18
<i>Positive (eigenvalue = 1.5; % of total variance = 5.01)</i>				
P1: Delusions	−0.1	0.08	0.01	0.84
P2: Conceptual Disorganization	0.31	0.1	0.09	0.58
P3: Hallucinatory Behavior	−0.1	−0.1	0.02	0.81
P5: Grandiosity	−0.3	0.35	−0.1	0.43
PG9: Unusual Thought Content	0.12	0.25	0.12	0.57
PG10: Disorientation	0.28	−0.2	−0	0.5
PG11: Poor Attention	0.37	0.15	0.15	0.41
PG12: Lack of Judgment and Insight	0.3	0.37	−0.1	0.41

significant relations were found between the 4 factors and the rest of the clinical and sociodemographic variables.

4. Discussion

The main objective of our study was to analyze the factorial structure of the PANSS in outpatients with schizophrenia. We have conducted different PCAs and the one that shows a higher clinical and statistical strength is the 4-factor model. Although Peralta et al [17], Dollfus and Everitt [18] and Loas et al [19] among others have found 4 dimensions in the PCA of the PANSS, Kay and Sevy's results are the most similar to ours [7] except for some specific items. There are 2 items that correspond to different dimensions in Kay and Sevy's study compared to ours. These are Tension (PG4), which belongs to the Excited component, and Poor Attention (PG11), which belongs to the Negative component, whereas in our study they belong to the Depression and Positive factors, respectively, although the last has a component loading very close to both dimensions. The items Difficulty in Abstract Thinking

(N5) and Conceptual Disorganization (P2) belonged to a group of symptoms that did not fit in the 4 main components of Kay and Sevy's study, but had a component loading very close to the Negative and Positive components, respectively, as in our results. The items Stereotyped Thinking (N7), Suspiciousness (P6), and Disorientation (PG10) also belong to this group of symptoms, but their component loadings are not close to our results.

The Negative factor explained most of the variance of the PCA, as in Kay and Sevy's study [7]. The chronic characteristics of our sample (mean number of years since onset >15), the fact that pharmacological treatments are most effective for positive symptoms [20-22], and the novelty of psychosocial interventions could explain the higher severity of negative symptomatology and also the positive correlation with GAF and DAS. This could be predictable as negative symptoms, as assessed by PANSS, includes evaluation of social functioning [23,24]. These results point to the need of stressing on psychosocial and pharmacological interventions addressed to negative symptoms, especially for patients with longer duration of illness, where negative symptoms are more prominent.

Our second component in relative order of importance was the excitement factor, which was composed of behavioral items instead of the more classical thought disorder items. We could hypothesize that the positive component of the PANSS could be split into a behavioral positive component or excitement component and a thought positive component that coincides with our fourth factor. Other PCAs [6,7,9,17,19] have resulted in a higher loading of the positive factor than the loading of our positive component, but patients in those studies were institutionalized or were recruited during acute psychotic episodes. Although our sample is composed of community patients, positive symptoms (behavioral and thought) have enough weight to be grouped into 2 different factors.

The affective component includes depressive and anxiety symptoms and is similar to the depressive factor resulting from other PCA in other studies [8]. When studying a 5-dimensional model in our sample, the only difference is that the affective component is split into the depressive and anxiety components, with the 3 other remaining components as in the 4-factor model. This result shows that mood symptoms are important enough to result in 1 dimension and so should be taken into account in clinical practice [25-29].

Comparing these results with other studies, we do not find a disorganized or cognitive component. Because of the long course of illness of our patients, the cognitive deterioration could be equally affecting all the psychopathological dimensions; it therefore does not have enough discriminative power to become a dimension itself.

Independently of the symptom dimension, greater symptom severity was related in our study with higher disability. These results are consistent with previous findings [30] and could indicate that treatments that improve symptoms will have an impact on the level of patient disability.

The constant finding of a negative and a positive factor [2,9] suggests the existence of a pathological process underlying this symptomatology, common in all populations. Neuroimaging, historical, and biological correlates should also be studied to identify those processes that could be underlying each of the 4 dimensions.

When analyzing the results, we should acknowledge that our sample is representative of outpatients with schizophrenia, but not all the population of patients with the disorder. Patients assessed in the study had a mean number of years since onset higher than 15; it is then possible that results will differ from those obtained for first-episode samples or for subjects with fewer years since onset. Also, patients who had an acute psychotic episode were not assessed during the attack, but when clinical stability was achieved. This fact has a clear implication on the PANSS scores, and positive symptomatology was less prominent than negative symptoms. Finally, we have not included a standardized diagnostic instrument as the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) in our study, although the fact that all diagnoses were reviewed and a second psychiatrist evaluated the doubtful cases assures a high reliability of the assessment.

One of the implications of our results is that the study of different dimensions of schizophrenia symptoms may help to improve symptom-specific treatments. Also, defining subtypes of symptoms of schizophrenia from a standardized measure instead of clinical criteria could benefit symptom dimension identification of subjects. This standardized identification will favor the design of treatment programs, which could address specific patient needs where appropriate treatments could be available. For example, patients with mostly negative symptoms could benefit from specific rehabilitation programs or from the adjustment of antipsychotic medication regimes.

Future research should focus on the design of new programs considering these results.

Acknowledgments

This project has received financial help from the Spanish "Fondo de Investigaciones Sanitarias" (FIS 97/1275), the Spanish Health Services Research Network RIRAG (G03/061) ("Red de Investigación de Resultados Aplicados a la Gestión en Discapacidad y Salud Mental"), and Marató de TV3 (013610).

References

- [1] Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington (NY): Robert E. Krieger Publishing; 1919.
- [2] Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980;280(6207):66-8.
- [3] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-76.

- [4] Strauss JS, Carpenter Jr WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia: Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;(11):61-9.
- [5] Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-51.
- [6] Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-43.
- [7] Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(3):537-45.
- [8] Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(11):631-8.
- [9] Nakaya M, Suwa H, Ohmori K. Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr Res* 1999;39(1):39-50.
- [10] Ochoa S, Haro JM, Autonell J, Pendas A, Teba F, Marquez M. Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophr Bull* 2003;29(2):201-10.
- [11] Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994;22(4):171-7.
- [12] Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 1986;16(4):909-28.
- [13] World Health Organization. ICD-10: International Classification of Diseases, Mental and Behaviour Disorders. 10th ed. Geneva: Switzerland; 1992.
- [14] Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33(6):766-71.
- [15] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington: APA; 2000.
- [16] SPSS for Windows. Chicago, Ill: SPSS Inc; 2002.
- [17] Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. *Biol Psychiatry* 1994;36(11):726-36.
- [18] Dollfus S, Everitt B. Symptom structure in schizophrenia: two-, three- or four-factor models? *Psychopathology* 1998;31(3):120-30.
- [19] Loas G, Noisette C, Legrand A, Delahousse J. A four-dimensional model of chronic schizophrenia based on the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). A study of a group of 153 chronic schizophrenic patients and comparison with the factorial structure of the BPRS. *Encephale* 1997;23(1):10-8.
- [20] Feldman PD, Kaiser CJ, Kennedy JS, Sutton VK, Tran PV, Tollefson GD, et al. Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):998-1004.
- [21] Miller AL. Combination treatments for schizophrenia. *CNS Spectr* 2004;9(9 Suppl 9):19-23.
- [22] Rueter LE, Ballard ME, Gallagher KB, Basso AM, Curzon P, Kohlhaas KL. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;176(3-4):312-9.
- [23] Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25(1):173-82.
- [24] Dickinson D, Coursey RD. Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):161-70.
- [25] Muller MJ, Kienzle B, Dahmen N. Depression, emotional blunting, and akinesia in schizophrenia overlap and differentiation. *Eur J Health Econ* 2002;3(Suppl 2):s99-s103.
- [26] Kelly DL, Shim JC, Feldman SM, Yu Y, Conley RR. Lifetime psychiatric symptoms in persons with schizophrenia who died by suicide compared to other means of death. *J Psychiatr Res* 2004;38(5):531-6.
- [27] Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Margariti M, Stamouli S, Kollias C, Christodoulou G. Suicidal ideation in inpatients with acute schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004;49(7):476-9.
- [28] Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, Hummer M, Fleischhacker WW. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry* 2004;65(7):932-9.
- [29] Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Smeraldi E. Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Res* 2004;127(1-2):85-99.
- [30] Ertugrul A, Ulug B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(3):196-201.



Neurocognitive performance and negative symptoms: Are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?

Victoria Villalta-Gil ^a, Míriam Vilaplana ^a, Susana Ochoa ^{a,*}, Josep Maria Haro ^a,
Montserrat Dolz ^a, Judit Usall ^a, Jorge Cervilla ^{a,b}
NEDENA Group ^{a,1}

^a Research and Development Unit, Sant Joan de Déu- Serveis de Salut Mental, Fundació Sant Joan de Déu, C/ Dr. Antoni Pujadas 42, 08830, St. Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

^b Institute of Neurosciences, University of Granada, Spain

Received 12 April 2006; received in revised form 7 June 2006; accepted 8 June 2006

Available online 21 July 2006

Abstract

Objective: The aim of this study is to assess if cognitive variables and symptom dimensions can predict disability in a sample of outpatients with schizophrenia.

Method: A cross-sectional sample of 113 individuals with a diagnosis of schizophrenia (DSM-IV criteria) was selected from a computerized register of five Community Mental Health Centers. Patients were assessed by two trained psychologists, with a neuropsychological battery comprising measures for verbal memory, attention, operative memory and abstraction and flexibility functions. Symptoms were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); a socio-demographic and clinical questionnaire, comprising the Disability Assessment Scale (DAS), was also completed. Test scores were standardized (*t* scores) to performance of healthy controls. To assess the relationship between clinical and sociodemographic factors and disability and cognitive functioning Pearson's correlation coefficients were computed. In order to establish the predictive capacity of the cognitive, clinical and symptom variables on disability linear regression models were fitted.

Results: Mean age of patients was 41.6 years and 68% were male. Higher ratings in the negative dimension were associated with more cognitive deficits. Association with the positive dimension was present but less strong. All disability areas, except for disability in occupational functioning, were partially explained by the negative dimension. Disability in family functioning was also partially explained by attention and number of admissions since onset.

Conclusion: Negative symptoms are the major source of disability of our sample and are also associated to cognitive functioning. The present findings suggest that further investigation on the mediators between clinical and social outcomes may help to design specific treatments to reduce disability.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Psychopathology; Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); Cognitive functioning; Disability

* Corresponding author. Tel.: +34 93 6406350; fax: +34 93 6305319.

E-mail address: sochoa@sjd-ssm.com (S. Ochoa).

¹ The NEDENA group is a multidisciplinary group of researchers that includes: Haro, JM; Ochoa, S; Dolz, M; Cervilla, J; Autonell, J; Usall, J; Araya, S; Guasch, M; Teba, F; Foix, A; Roda, S; Senz, M; Ortega, MV; Asensio, P; Díaz, N; Martínez, R; Giral, JM; Valdelomar, M; Quílez, J; Zamora, M; Busquets, E; Sales, L; Santos, A; Osorio, Y; Farreras, P; Gost, A; Serrano, A; Miguel, J; Pantinat, L; Vaquer, J; Soto, V; de Portugal, E; Prades, C; Merino, A; Castro, M.

1. Introduction

Schizophrenia is frequently associated with disability in different areas of daily life and impaired social functioning (Murray and Lewis, 1987; Obiols, 2001). Disability is defined as disordered or deficient functioning in roles and domains compared to what it is regarded as normal in a particular society, by the family or social group or by the person affected (World Health Organization, 1988). It is considered one of the most relevant outcome measures of schizophrenia (Strauss and Carpenter, 1974; Strauss and Carpenter, 1972).

Social and role functioning requires the performance of abilities which include the performance of complex cognitive tasks (Ertugrul and Ulug, 2002). Thus impaired cognitive functioning should be related to impaired social functioning. For instance, verbal memory and attention deficits should affect the acquisition of social abilities (Addington and Addington, 1999) and impaired executive functions could also lead to an array of social and occupational difficulties (Liddle, 2000). Even though some studies have reported association between cognitive and social impairment (Dickerson et al., 1996; Ertugrul and Ulug, 2002), the positive effects of remediation programs on cognition do not directly translate to improved social functioning (Greenwood et al., 2005).

On the other hand, several studies have reported associations between symptom measures, specially negative symptoms, and domains of functioning (Norman et al., 2000; Greenwood et al., 2005), but it has not been established how negative symptoms directly influence social outcomes (Green, 1996) and they have been assumed to contribute mostly indirectly through their link with cognition or other mediators with social outcomes (Greenwood et al., 2005; Dickerson et al., 1999). In a previous study with a different sample of patients (Ochoa et al., 2005) the author found that symptom severity was also related to patient needs.

Until now, the association between negative symptoms and cognitive deficits and their relation with disability in social functioning has widely been reported (Penades et al., 2001; Grawe and Levander, 2001; Liddle, 2000; Hammer et al., 1995); but it is unclear how much of this functional impairment can be attributed to the presence of psychiatric symptoms or to impaired cognitive functioning (Dickinson and Coursey, 2002).

Efficient treatment should not only lead to symptom reduction but also decrease the disability of patients (Ertugrul and Ulug, 2002; Voruganti et al., 1997). The

search for mediators between clinical variables (symptoms and cognition among others) and functional outcome is important since it will help to understand the relationships between clinical variables and disability and it will also help to reasonably define targets of interventions (Green et al., 2000).

The present study was designed to determine how cognitive variables and symptom dimensions can predict disability in our sample of outpatients with schizophrenia. Specifically, it was hypothesized that: (1) cognitive deficits would be most related to the negative component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta, 1994) and (2) these deficits together with the negative symptoms would have an important role in explaining disability.

2. Method

2.1. Subjects

A cross-sectional sample of 113 individuals (94 completed the entire assessment) with a diagnosis of schizophrenia was selected from a computerized register of five Community Mental Health Centers (CMHC) belonging to Sant Joan de Déu-Mental Health Services. The catchment area of the centers was a well-defined area of the city of Barcelona and surroundings. Inclusion criteria were: (a) primary diagnosis of schizophrenia (DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) criteria as well as confirmed diagnosis by a psychiatrist different from the treating one); (b) age between 18 and 65 years; (c) to live in the catchment areas of the participating CMHC; and (d) to at least have received one outpatient visit during the 6 months previous to the beginning of the study. Patients with a diagnosis of mental retardation, substance abuse or neurological disorder were excluded.

All selected individuals received a complete description of the study by their psychiatrist and provided his/her written informed consent to participate voluntarily in the study which was previously approved by Sant Joan de Déu-Mental Health Services Ethics Committee.

2.2. Procedure and measures

Patients were assessed by two trained psychologists, using a neuropsychological battery comprising measures for verbal memory, attention, operative memory and abstraction and flexibility tasks. Inter-rater reliability was assessed in a pilot study with kappa index above 0.80.

The neuropsychological battery included a number of tests which were classified based on theoretical cognitive function dimensions:

- Measures of abstraction and flexibility abilities which included the Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64: CV) (Heaton, 2000) and the Stroop Test (Golden, 1994).
- Measures of attention (Hill et al., 2002) as the Continuous Performance Test (CPTII) (Conners, 2002), Trail Making Test part A (TMTA) (Reitan and Wolfson, 1993), digit span and digit symbol Wechsler Adult Intelligence Scale subscales (WAIS-III) (Wechsler, 1999).
- Measures of verbal memory as the Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC) (Benedet and Alejandre, 1998).
- Measures of operative memory as the Semantic and Phonemic Verbal fluency Tasks (Benton and Hamsher, 1976) and the Trail Making Test part B (TMTB) (Reitan and Wolfson, 1993).

Measures of executive functioning were grouped into the summary of cognitive abstraction and flexibility abilities and the summary of operative memory. The first summary was defined based on the studies that report the WCST to require cognitive abilities of abstraction/problem solving and ability to shift strategies and the Stroop test to require abilities of response inhibition (Bozikas et al., 2004; Friis et al., 2002). The summary of operative memory includes the Verbal Fluency Tasks, considered to be an operative memory measure (Kiefer et al., 2002; Hill et al., 2002), and Part B of the TMT. Part B of the TMT has also been described as an operative memory measure (Bousño et al., 2004; Asarnow, 1999) and it has been previously analyzed together with verbal fluency measures (Ehmann et al., 2004), even though it also requires the ability to shift strategies.

Symptoms were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta, 1994). Disability was assessed with the Disability Assessment Schedule-short version (DAS-sv) (World Health Organization, 1992). This is a brief schedule designed to evaluate the disability caused by psychiatric disorders. It measures the severity and duration of the disability in four areas: personal care, family functioning, occupational functioning and social functioning. A socio-demographic and clinical questionnaire was also administered.

2.3. Data analysis

To provide a Standard metric for comparisons across cognitive subtests, tests were scored as specified in test

manuals, with conversions to demographically corrected *t* scores. Scores for each cognitive function assessed (abstraction and flexibility, verbal memory, operative memory and attention) were obtained by computing the mean of tests involved in each function (Hill et al., 2002).

As syndromes obtained by factor analysis of the PANSS are unstable over time, (Hill et al., 2002) we considered appropriate to use the factors resulting after a Principal Component Analysis (PCA) for the ratings obtained by the subjects of our sample. The PCA resulted in four principal components with eigenvalues over 1.5 that accounted for 56.22% of the variance. After oblimin rotation, these factors were identified as Negative, Excitement, Affective and Positive components in decreasing order of relative importance (Villalta-Gil et al., *in press*).

To assess the relationship between clinical factors, disability and cognitive functioning Pearson correlation coefficients were computed. Only those correlation coefficients with a *p*-value lower than 0.01 were reported as significant, in order to reduce Type I errors.

To establish the predictive capacity of the four cognitive summaries (attention, verbal memory, operative memory and abstraction and flexibility abilities) and clinical variables (negative, excitative, affective and positive dimensions and number of admissions) on the four areas of disability (personal care, occupational functioning, family functioning and social functioning), a linear regression models were fitted. Besides these variables, the model also included gender, age, education, years since onset and age at onset. Model reduction was conducted with a stepwise method.

3. Results

Table 1 shows the characteristics of the patients included in the study. 68% of the sample were male (77 men and 36 women), mean age of the sample was 41.64 (SD=12.75) years and 74.3% of the sample had a medium educational background (between 5 and 12 years of education). Most subjects were single (74.3%), while only the 16.8% were married. A total of 55.8% of the patients were living with their parents, followed by a 17.7% who lived with their own family. Subjects receiving some kind of pension accounted for 79.6% of the sample and only a 7.1% were working at the time of the assessment. Patients had been admitted to hospital a mean number of 3.38 (SD=4.06) times since onset, although a 17.1% of the sample had never been hospitalized. The clinical profile indicated that the illness onset was in the early twenties and years since onset were near twenty; so we are in front a chronic sample of

Table 1
Description of clinical, cognitive and disability variables of the patients

	Mean	SD	Min–Max
Age	41.64	12.75	19.53–80.29
G.A.F.	43.48	10.41	20.00–70.00
Years since onset	18.91	11.16	0.77–54.08
Age at onset	22.91	6.85	7.75–43.03
Admissions since onset	3.38	4.06	0–25
Disability: Personal Care	0.62	0.80	0.00–3.00
Disability: Occupational Functioning	4.21	1.61	0.00–5.00
Disability: Family Functioning	1.33	1.15	0.00–5.00
Disability: Social Functioning	1.83	1.06	0.00–5.00
Disability: Total Score	7.95	3.31	0.00–16.00
Negative PANSS	19.97	6.26	9.37–32.89
Excitatory PANSS	4.10	1.01	2.79–7.26
Affective PANSS	6.02	2.02	3.71–14.06
Positive PANSS	9.99	3.32	4.96–18.76
Verbal Memory	38.09	8.12	14.77–53.07
Operative Memory	30.99	8.70	6.45–53.00
Abstraction and Flexibility abilities	50.21	9.08	34.38–72.50
Attention	61.01	27.61	17.00–199.08

outpatients suffering of Schizophrenia. Data of symptoms suggest that Negative and Positive symptoms are predominant in our sample. Patients show a severe impairment of their global functioning, but cognitive functioning ratings are around the population average except for the summary of operative memory where they show around 2 Standard Deviations (SD) below the average.

Negative symptoms were significantly associated with Verbal Memory ($r = -0.305$, $p = 0.003$) and Operative Memory ($r = -0.292$, $p = 0.004$). We also observed a tendency of Negative symptoms to be associated with Attention ($r = 0.243$, $p = 0.017$) and Positive symptoms with Verbal Memory ($r = -0.224$, $p = 0.029$) and Operative Memory ($r = -0.225$, $p = 0.022$). No other symptom dimension was related to other cognitive functioning summary. When examining associations between symptom factors, cognitive summaries and disability we found that the Negative symptom dimension had a significant positive correlation with family and social functioning disability areas, and disability total score. It also tended to be associated with disability in personal care. Other PANSS factors, cognitive summaries and clinical variables were also associated with some disability areas (Table 2).

A multiple regression analysis was used to assess whether cognitive functioning and symptom dimensions could predict disability. The analysis showed that only the negative factor seemed to partially explain disability areas, except for disability in family functioning which was also partially explained by number of admissions since onset and the cognitive summary of attention

(Table 3). When symptom dimensions are taken into account, cognitive functioning was no longer a predictor of disability. Disability in occupational functioning was not explained by any variable. These multivariate findings were independent of gender, education, age, age at onset and years since onset.

4. Discussion

Results suggest two different relations between symptoms, cognition and disability. The first refer to direct associations between symptoms and disability and cognition and disability, while the second type of relations refer to the specific load of each of the symptom and cognitive variables in explaining disability.

4.1. Symptoms and disability

Negative symptoms have resulted to be associated with disability (personal care, family and social functioning and total score), except for disability in occupational functioning which has not been related to any of the variables analyzed. Disability in occupational functioning of the patients in our sample is much more severe than in the rest of areas and shows little variation among them, which probably causes that no variable has been associated with it.

Patients in our study have severe difficulties when undertaking complex tasks and managing responsibilities, which is confirmed by the high percentage of them living with their parents and receiving some kind of pension. The chronic course of the disorder could be aggravating the disability (Usall et al., 2002).

Negative symptoms have been significantly associated with disability in family functioning and in social functioning. People with more severe negative symptoms show worse or scarce interactions with family members and with members of the community (friends, colleagues, neighbors ...). Considering that the assessment of negative symptoms comprises the assessment of social functioning, this relation could have been expected (Addington and Addington, 1999; Dickinson and Coursey, 2002). Disability in social functioning is also associated with positive symptoms, and this finding is consistent with previous studies (Dickinson and Coursey, 2002). Considering that positive symptoms are less present in our sample than negative symptoms, this finding indicates us that they are disruptive enough to relate significantly to poor social functioning.

Disability in personal care tends to be associated with negative symptoms. In a previous study about patient needs that assessed a different sample of patients with

Table 2
Pearson correlation coefficients between clinical, symptom, cognitive and disability variables

CLINICAL VARIABLES	Clinical variables				Symptoms				Cognitive functioning				Disability			
	Age	Years since onset	Age at onset	Admissions since onset	PANSS Negative	PANSS Excitative	PANSS Affective	PANSS Positive	Attention	Verbal memory	Operative memory	Abstraction and Flexibility	Disability: personal care	Disability: occupational functioning	Disability: family functioning	Disability: total score
	Age	Years since onset	Age at onset	Admissions since onset	PANSS Negative	PANSS Excitative	PANSS Affective	PANSS Positive	Attention	Verbal memory	Operative memory	Abstraction and Flexibility	Disability: personal care	Disability: occupational functioning	Disability: family functioning	Disability: total score
SYMPTOMS	Age	Years since onset	Age at onset	Admissions since onset	PANSS Negative	PANSS Excitative	PANSS Affective	PANSS Positive	Attention	Verbal memory	Operative memory	Abstraction and Flexibility	Disability: personal care	Disability: occupational functioning	Disability: family functioning	Disability: total score
	0.842**															
	0.478**	0.202*	0.303**	0.303**	0.131											
	0.121	0.166	0.061	0.039												
	0.071	0.039	0.036	0.071												
COGNITIVE FUNCTIONING	Age	Years since onset	Age at onset	Admissions since onset	PANSS Negative	PANSS Excitative	PANSS Affective	PANSS Positive	Attention	Verbal memory	Operative memory	Abstraction and Flexibility	Disability: personal care	Disability: occupational functioning	Disability: family functioning	Disability: total score
	0.184	0.242*	0.071	0.016	0.243*	0.128	0.025	0.125								
	0.020	0.045	0.067	0.067	0.305**	0.043	0.131	0.224*	0.079							
	0.104	0.122	0.078	0.045	0.292**	0.049	0.094	0.225*	0.194	0.261**						
	0.208*	0.264**	0.109	0.021	0.125	0.074	0.014	0.131	0.066	0.008	0.332**					
DISABILITY	Age	Years since onset	Age at onset	Admissions since onset	PANSS Negative	PANSS Excitative	PANSS Affective	PANSS Positive	Attention	Verbal memory	Operative memory	Abstraction and Flexibility	Disability: personal care	Disability: occupational functioning	Disability: family functioning	Disability: total score
	0.189	0.253*	0.083	0.148	0.236*	0.128	0.195	0.152	0.033	0.150	0.151	0.118				
	0.010	0.060	0.157	0.159	0.183	0.056	0.133	0.041	0.084	0.041	0.071	0.083	0.185			
	0.137	0.182	0.065	0.388**	0.311**	0.179	0.080	0.116	0.247*	0.245*	0.097	0.021	0.424**	0.350**		
	0.086	0.108	0.020	0.068	0.516**	0.126	0.151	0.277**	0.025	0.218*	0.278**	0.033	0.429**	0.290*	0.572**	
Total Score	0.196	0.245*	0.092	0.223*	0.421**	0.202	0.179	0.213	0.115	0.119	0.193	0.021	0.625**	0.714**	0.792**	0.712**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 3

Linear regression models of disability as a function of symptom dimensions and cognitive measures, controlling for gender, education, age, years since onset and age at onset

		Disability: personal care	Disability: family functioning	Disability: social functioning	Disability: total score
PANSS Negative	Coefficient (95% CI) ^a	0.029 (0.003, 0.055)*	0.075 (0.043, 0.107)***	0.084 (0.055, 0.113)***	0.210 (0.106, 0.314)***
Admissions since onset	Coefficient (95% CI) ^a		0.126 (0.078, 0.173)***		
Attention	Coefficient (95% CI) ^a		−0.013 (−0.021, −0.005)**		
	Adjusted R square	0.045	0.385	0.276	0.169

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

^a 95% CI=95% Confidence Interval.

schizophrenia (Ochoa et al., 2005), the authors also found an association between negative symptoms and needs in personal care. This result indicates that people with more severe negative symptoms tend to show impaired abilities in taking care of their food, self-care and health among others. As mentioned above, a high percentage of the patients of our sample live with their parents, who take care of their needs. Severity of symptoms is directly associated with the amount of formal and informal help that a patient receives in order to meet his/her needs in basic care areas (Ochoa et al., 2005). The formal and informal help received by the patients influences and hampers the evaluation of patient appearance and answers during assessment sessions and specific assessment of formal and informal caregivers should be included in future analysis.

4.2. Cognition and disability

The only significant association between cognitive functioning and areas of disability referred to operative memory and disability in social functioning; but some weak associations were revealed among other cognitive functions and areas of disability.

Disability in social functioning was associated with deficits in operative memory function. Operative memory is defined as a flexible computational system implied in managing and store information for a short period of time in order to allow the subject to undertake a wide range of cognitive tasks as learning, reasoning or comprehension. This cognitive function has been considered a frontal function (Bousoño et al., 2004; Lezak, 1995) and it has been previously related to disabilities in social functioning (Greenwood et al., 2005; Dickinson and Coursey, 2002).

Verbal memory showed a tendency, not statistically significant at $p < 0.01$ level, to be associated with several

areas of disability. The analysis indicated that patients with worse performance in verbal memory tasks seemed to show more disability in social functioning and family functioning areas. Other studies have also found this function to be related to social outcome (Green et al., 2000; Green, 1996; Addington and Addington, 1999). Verbal memory includes short term and long term verbal memory tasks and, as people usually communicates verbally, deficits in these functions would impede the patients to undertake complex social tasks (Green, 1996). Together with attention deficits, memory problems will impair patients to solve social problems as well as the acquisition of psychosocial skills and community daily activities (Green et al., 2000), thus affecting family and social functioning.

Our results support findings of other studies that have not found association between abstraction and flexibility abilities (both executive functions) and any area of social disability (Dickerson et al., 1996).

4.3. Symptoms and cognition

Our results confirm our first hypothesis: worse cognitive functioning is related to more severe negative symptoms. Verbal memory and operative memory are significantly associated with negative symptoms, and tend to associate with positive symptoms. These results are concordant with previous studies (Bryson et al., 2001; Berman et al., 1997; Hammer et al., 1995).

Contrary to most previous studies (Berman et al., 1997; Honey et al., 2003; Norman et al., 1997; Roth et al., 2004; Bryson et al., 2001; Cameron et al., 2002; Nieuwenstein et al., 2001), we have not found negative symptoms to be associated with deficits in abstraction and flexibility abilities (mainly assessed with the WCST). Only the negative dimension showed a weak association with attention (Nieuwenstein et al., 2001).

4.4. Do symptoms and cognition equally explain disability?

Studies have reported evidence suggesting that neurocognitive abilities are predictive of functional outcome in schizophrenia (Fujii and Wylie, 2003; Dickerson et al., 1996; Niendam et al., 2006) but longitudinal studies suggest that only symptoms, especially negative symptoms, predict social outcome (Dickerson et al., 1999). Our second hypothesis was not confirmed by our results. When adding symptoms to multivariate models, the negative factor partially explains impairment of most of the disability areas and total score, but neurocognitive factors are no longer predictors of disability. Disability is, then, partially explained by clinical variables, especially negative symptoms and unstable course of illness.

Even though positive symptoms show a significant relation with disability, their effects disappear when we adjust for negative symptoms and other covariates. We conclude that negative symptoms are the major source of disability in our sample of patients diagnosed with chronic schizophrenia.

Taking into account that treatment should focus on the reduction of disability levels (Ertugrul and Ulug, 2002) and that pharmacological treatments are most effective for positive symptoms (Feldman et al., 2003; Miller, 2004; Rueter et al., 2004), psychosocial rehabilitation programs should mainly focus on the effects of negative symptoms, more than in the treatment of cognitive deficits.

When analyzing the results, we should acknowledge that our sample is representative of outpatients with schizophrenia, but not all the population of patients with the disorder. Patients assessed in the study had a mean number of years since onset higher than 15; it is then possible that results will differ from those obtained for first-episode samples or for subjects with fewer years since onset. Also, patients who suffered an acute psychotic episode were not assessed during it, but when clinical stability was achieved. This fact has a clear implication on the PANSS scores, and positive symptoms were less prominent than negative symptoms.

The limitations of our study could be overtaken by future projects with longitudinal design and patients with shorter duration of illness. These studies could confirm that negative symptoms are more important predictors than cognitive functioning in defining disability and whether these findings are predictive of future course. Future research should also include the assessment of social cognition as a mediator between cognitive functioning and symptoms and disability as it

seems to predict social functioning even when basic cognitive abilities are controlled (Ihnen et al., 1998; Pinkham et al., 2003).

Acknowledgements

This project has received the financial help of the Fundació Marató de TV3 (013610).

References

- Addington, J., Addington, D., 1999. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 25, 173–182.
- American Psychiatric Association, 2000. *DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA, Washington.
- Asarnow, R.F., 1999. Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 8 (Suppl. 1), I5–I8.
- Benedet, M.J., Aleandre, M.A., 1998. *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones, Madrid.
- Benton, A.L., Hamsher, K., 1976. *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa, Iowa City, IA.
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., Green, A.I., 1997. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 25, 1–10.
- Bousoño, M., Paino, M., Bascarán, M.T., 2004. Sistema dopaminérgico y función cognitiva. In: Baca-Baldomero, E., Roca, M. (Eds.), *Dopamina y Esquizofrenia*. In Mayo, Barcelona, pp. 187–198.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kioperlidou, K., Karavatos, A., 2004. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 45, 392–400.
- Bryson, G., Whelahan, H.A., Bell, M., 2001. Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res.* 102, 29–37.
- Cameron, A.M., Oram, J., Geffen, G.M., Kavanagh, D.J., McGrath, J. J., Geffen, L.B., 2002. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 110, 49–61.
- Conners, C.K., 2002. *CPT II: Continuous Performance Test II*. MHS, Canada.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., Parente, F., 1996. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 21, 75–83.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., Parente, F., 1999. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr. Res.* 37, 13–20.
- Dickinson, D., Coursey, R.D., 2002. Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 56, 161–170.
- Ehmann, T.S., Khanbhai, I., Macewan, G.W., Smith, G.N., Honer, W. G., Flynn, S., Altman, S., 2004. Neuropsychological correlates of the PANSS Cognitive Factor. *Psychopathology* 37, 253–258.
- Ertugrul, A., Ulug, B., 2002. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 196–201.
- Feldman, P.D., Kaiser, C.J., Kennedy, J.S., Sutton, V.K., Tran, P.V., Tollefson, G.D., Zhang, F., Breier, A., 2003. Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. *J. Clin. Psychiatry* 64, 998–1004.

- Friis, S., Sundet, K., Rund, B.R., Vaglum, P., McGlashan, T., 2002. Neurocognitive dimensions characterizing patients with first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry* 181, s85–s90.
- Fujii, D.E., Wylie, A.M., 2003. Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long-term predictive validity. *Schizophr. Res.* 59, 219–223.
- Golden, C.J., 1994. Stroop. Test de Colores y Palabras. TEA Ediciones, Madrid.
- Grawe, R.W., Levander, S., 2001. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 104, 60–64.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321–330.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.
- Greenwood, K.E., Landau, S., Wykes, T., 2005. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr. Bull.* 31, 910–921.
- Hammer, M.A., Katsanis, J., Iacono, W.G., 1995. The relationship between negative symptoms and neuropsychological performance. *Biol. Psychiatry* 37, 828–830.
- Heaton, R.K., 2000. WCST-64:CV. Computer Version for Windows-Research Edition. Psychological Assessment Resources. Inc. Odessa, FL.
- Hill, S.K., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., 2002. Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 24, 765–780.
- Honey, G.D., Sharma, T., Suckling, J., Giampietro, V., Soni, W., Williams, S.C., Bullmore, E.T., 2003. The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol. Med.* 33, 1007–1018.
- Ihnen, G.H., Penn, D.L., Corrigan, P.W., Martin, J., 1998. Social perception and social skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 80, 275–286.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Kiefer, M., Apel, A., Weisbrod, M., 2002. Arithmetic fact retrieval and working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 53, 219–227.
- Lezak, M.D., 1995. Neuropsychological Assessment, vol. 3. Oxford University Press, Oxford.
- Liddle, P.F., 2000. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 11–16.
- Miller, A.L., 2004. Combination treatments for schizophrenia. *CNS Spectr.* 9, 19–23.
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 295, 681–682.
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Johnson, J.K., McKinley, M., Loewy, R., O'Brien, M., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Cannon, T.D., 2006. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophr. Res.* 84 (1), 100–111.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., de Haan, E.H., 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. J. Psychiatr. Res.* 35, 119–125.
- Norman, R.M., Malla, A.K., Morrison-Stewart, S.L., Helmes, E., Williamson, P.C., Thomas, J., Cortese, L., 1997. Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 170, 134–139.
- Norman, R.M., Malla, A.K., McLean, T., Voruganti, L.P., Cortese, L., McIntosh, E., Cheng, S., Rickwood, A., 2000. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 102, 303–309.
- Obiols, J.E., 2001. Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales. In: *Ars Medica*, Barcelona, pp. 1–103.
- Ochoa, S., Haro, J.M., Usall, J., Autonell, J., Vicens, E., Asensio, F., 2005. Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 75, 129–134.
- Penades, R., Gasto, C., Boget, T., Catalan, R., Salamero, M., 2001. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr. Psychiatry* 42, 64–69.
- Peralta, V.C.M.J., 1994. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr.* 22, 171–177.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., Perkins, D.O., Lieberman, J., 2003. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 815–824.
- Reitan, R.M., Wolfson, D., 1993. The Helstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. 2. Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
- Roth, R.M., Flashman, L.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., Vidaver, R., 2004. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am. J. Psychiatry* 161, 157–159.
- Rueter, L.E., Ballard, M.E., Gallagher, K.B., Basso, A.M., Curzon, P., Kohlhaas, K.L., 2004. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 176, 312–319.
- Strauss, J.S., Carpenter Jr., W.T., 1972. The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 739–746.
- Strauss, J.S., Carpenter Jr., W.T., 1974. Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 30, 429–434.
- Usall, J., Haro, J.M., Ochoa, S., Marquez, M., Araya, S., 2002. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 337–342.
- Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Dolz, M., Usall, J., Haro, J. M., Almenara, J., González, J. L., Lagares, C., and grupo NEDES. in press. Four Symptom Dimensions in Schizophrenia Outpatients. *Compr. Psychiatry*.
- Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., Awad, A.G., 1997. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 42, 1066–1071.
- Wechsler, D.A., 1999. WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III. TEA Ediciones, Madrid.
- World Health Organization, 1988. Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS). World Health Organization, Ginebra.
- World Health Organization, 1992. ICD-10: International Classification of Diseases, Mental and Behaviour Disorders. 10th. Geneva, Switzerland.

6. DISCUSSIÓ

A partir del treball nº 1

Un dels objectius de l'estudi era analitzar l'estructura factorial dels ítems de la PANSS obtinguts a partir de pacients comunitaris amb diagnòstic d'esquizofrènia. S'han realitzat diferents anàlisis factorials i el que ha mostrat més potència clínica i estadística és el model de quatre factors. Tot i que Peralta et al. (Peralta et al., 1994), Dollfus i Everitt (Dollfus i Everitt, 1998) i Loas et al. (Loas, Noisette, Legrand, i Delahousse, 1997) entre d'altres han trobat quatre dimensions en l'anàlisi factorial de la PANSS, els resultats obtinguts per Kay (Kay et al., 1990) són els que més s'assemblen als nostres, a excepció d'alguns ítems específics. Hi ha dos ítems que corresponen a dues dimensions diferents en el model de Kay, aquests són Tensió Motora (PG4) que correspon al component Excitació i Atenció pobre (PG11) que corresponen al component Negatiu, mentre que en el nostre model corresponen als components Depressió i Positiu, respectivament, cal tenir en compte, però, que el darrer ítem té una càrrega molt propera a ambdós factors. Altres ítems com Dificultat de Pensament Abstracte (N5) i Desorganització Conceptual (P2) pertanyen a un grup de símptomes que Kay no va encaixar en cap dels seus quatre factors però que tenen una càrrega molt propera al component Negatiu i al Positiu, respectivament, com en els nostres resultats. Els ítems Pensament estereotipat (N7), Suspició (P6) i Desorientació (PG10) també pertanyen a aquest grup de símptomes però les seves càrregues de component no s'assemblen a les que s'han obtingut en aquest estudi.

El factor Negatiu era el que explicava la majoria de la variància del model, com a l'estudi de Kay (Kay et al., 1990). El fet que els tractaments farmacològics són més

efectius per als símptomes positius (Feldman et al., 2003; Miller, 2004; Rueter et al., 2004) i la novetat de les intervencions psicosocials podrien explicar la diferència positiva de gravetat de la simptomatologia negativa així com la seva correlació positiva amb el GAF. Això era previsible ja que els símptomes negatius avaluats amb la PANSS inclouen l'avaluació de funcionament social (Addington et al., 1999; Dickinson et al., 2002) i, per tant, ens trobaríem amb dos mesures solapades. Aquests resultats, de totes maneres, ressalten la necessitat de reforçar intervencions psicosocials i farmacològiques adreçades a copsar amb la simptomatologia negativa per a les persones del nostre estudi.

El segon component en ordre decreixent d'importància relativa era el factor Excitatiu; està format per ítems conductuals en comptes dels ítems més clàssics de trastorn del pensament. Podríem hipotetitzar que el factor positiu clàssic es pot dividir en un component positiu-conductual o excitatiu i un component positiu de pensament que coincidiria amb el nostre quart factor. També cal que tinguem en compte que la nostra mostra està formada per pacients comunitaris, mentre que molts dels estudis d'anàlisi factorial realitzats fins al moment s'han fet amb pacients institucionalitzats (Peralta et al., 1992; Loas et al., 1997; Kay et al., 1990; Peralta et al., 1994) i fins i tot en estat agut (Nakaya et al., 1999) que segurament presentaven una simptomatologia positiva més greu, per exemple a l'estudi de Nakaya i cols. (Nakaya et al., 1999) la mitjana de la subescala positiva de la PANSS total és de 23,5 punts mentre que la nostra és de 16,38 punts malgrat no puguem afirmar que la diferència és significativa si que presenten una simptomatologia positiva més greu, a més l'únic factor del nostre anàlisi que es relaciona de manera positiva amb el nombre d'ingressos és el factor positiu, molt probablement en el moment en que la simptomatologia positiva s'agreuja hi ha una

derivació cap a una unitat d'hospitalització, mentre que això no succeeix tan sovint quan l'agreujament és de la simptomatologia negativa, per tant, la nostra mostra al ser comunitària té uns trets simptomatològics diferents als de mostres hospitalitzades i segurament presentin menys simptomatologia positiva.

El component afectiu inclou ítems que valoren símptomes depressius i d'ansietat i s'assimila al factor anomenat depressió resultant d'anàlisis factorials realitzats a altres estudis (Lindenmayer et al., 1994). Quan estudiem un model de cinc dimensions en la nostra mostra, la diferència més important amb el de quatre és que aquest component es divideix en dos (depressió i ansietat) perdent els components consistència interna, mentre que la resta de components es mantenen com en el model de quatre factors. Aquest resultat mostra que els símptomes relacionats amb l'estat d'ànim tenen una càrrega prou important com per a que s'agrupi en una dimensió i haurien de tenir-se en compte en la pràctica clínica diària (Muller, Kienzle, i Dahmen, 2002; Kelly, Shim, Feldman, Yu, i Conley, 2004; Kontaxakis et al., 2004; Hofer et al., 2004; Serretti, Mandelli, Lattuada, i Smeraldi, 2004).

Si comparem els nostres resultats amb el d'altres estudis, no trobem un component desorganitzat o cognitiu. Ja que la nostra mostra té molts anys d'evolució podríem pensar que el deteriorament cognitiu està afectant equitativament a totes les dimensions psicopatològiques i per tant no tindria una potència discriminatòria suficient com per a formar una dimensió en ell mateix.

També trobem que el grau de discapacitat es relaciona amb tots els factors de símptomes (especialment amb el factor negatiu i el positiu), així si la gravetat dels símptomes augmenta, independentment quins siguin, també augmenta el grau de

discapacitat en totes les àrees. Aquest resultat és consistent amb la literatura prèvia (Ertugrul et al., 2002) i ens recorda la necessitat d'avaluar el grau de discapacitat independentment del diagnòstic.

El resultat constant d'un factor negatiu i un de positiu (Crow, 1980; Nakaya et al., 1999) ens suggereix l'existència d'un procés patològic subjacent aquesta simptomatologia comú a totes les poblacions. S'haurien d'estudiar els correlats de neuroimatge, històrics i biològics per tal de poder identificar aquests processos que podrien ser subjacents a cadascun dels quatre factors.

Una de les implicacions dels resultats obtinguts a l'estudi és que les diferents dimensions en esquizofrènia podrien ajudar a millorar tractaments farmacològics i psicosocials adreçats a símptomes específics i al grau de discapacitat; recerca en aquest camp hauria d'anar dirigida a dissenyar nous programes d'intervenció tenint en compte aquests resultats.

A partir del treball nº 2

Els resultats ens mostren dos tipus de relacions entre els símptomes, el funcionament cognitiu i la discapacitat. El primer tipus fa referència a les associacions directes entre els tres tipus de variables i ens permeten donar resposta a les *dues primeres hipòtesis del treball* mentre que el segon tipus de relacions fan referència a la càrrega específica dels símptomes i el funcionament cognitiu a l'hora d'explicar la discapacitat i ens permeten donar resposta a *la tercera hipòtesi del treball*.

Discapacitat i la seva relació amb la simptomatologia i la cognició .

Tal com apuntava la primera hipòtesi del treball els símptomes negatius s'han associat amb la discapacitat (cura personal, funcionament social i familiar i puntuació total), a excepció de la discapacitat en el funcionament ocupacional que no s'ha relacionat amb cap altra variable analitzada. La discapacitat en el funcionament ocupacional dels pacients de la nostra mostra és molt més greu que en d'altres àrees de discapacitat i mostra molt poca variació (qualsevol pacient que estigués cobrant una pensió no contributiva obtenia la màxima puntuació en discapacitat), aquest fet segurament estigui causant que cap altra variable s'hagi associat amb aquesta àrea de discapacitat.

Els pacients del nostre estudi tenen serioses dificultats en emprendre tasques complexes i gestionar responsabilitats, fet que es confirma per l'alt percentatge de pacients que viuen amb els seus pares i que reben algun tipus de pensió. El curs crònic de la malaltia podria estar agrujant la discapacitat (Usall et al., 2002).

Els símptomes negatius també s'han associat amb la discapacitat amb el funcionament familiar i el social. Les persones amb una simptomatologia negativa més greu presenten una pitjor o escasa xarxa d'interaccions amb els membres de la família i amb membres de la comunitat (amics, veïns, companys,...). Si tenim en compte que l'avaluació dels símptomes negatius incorpora l'avaluació del seu funcionament social, es podria haver previst aquesta associació (Addington et al., 1999; Dickinson et al., 2002). La discapacitat en el funcionament social també s'associa amb els símptomes positius, com d'altres estudis ja havien trobat (Dickinson et al., 2002). Considerant que els símptomes positius es troben amb menys presència a la nostra mostra que els símptomes negatius, aquest resultat ens indica que són suficientment greus com per a que es relacionin de manera significativa amb el funcionament social, tot i que el fet

que no s'hagin associat amb cap altra àrea de discapacitat podria explicar-se per la cronicitat dels pacients i al fet que són pacients comunitaris estables clínicament i que per tant, mostren un rang limitat de simptomatologia positiva residual (Dickerson et al., 1999).

La discapacitat en la cura personal té tendència a associar-se amb els símptomes negatius. A un estudi previ en que es van avaluar les necessitats de pacients comunitaris amb esquizofrènia (Ochoa et al., 2005), els autors van trobar una associació significativa entre els símptomes negatius i la necessitat de cura personal. Aquest resultat ens suggereix que les persones amb simptomatologia negativa més greu tendeixen a presentar habilitats deficitàries a l'hora de prendre cura del seu menjar, higiene personal i cura personal entre d'altres. Com s'ha comentat prèviament, un alt percentatge dels pacients de la nostra mostra viuen amb els seus pares, que prenen cura de les necessitats dels pacients. La gravetat de la simptomatologia s'associa directament amb la quantitat d'ajuda formal i informa que reb un pacient a l'hora de cobrir les seves necessitats en àrees bàsiques. L'ajuda formal i informal que rep el pacient influeix i dificulta l'avaluació de l'actuació real realitzada pel pacient per procurar una aparença i respostes adequades al context, s'hauria de poder avaluar l'ajuda que reben els pacients de manera específica i incloure-la en futurs anàlisis.

En canvi, la única associació significativa entre funcionament cognitiu i àrees de discapacitat es va trobar entre la memòria operativa i la discapacitat en el funcionament social, però altres associacions febles es van trobar entre d'altres funcions cognitives i àrees de discapacitat.

La discapacitat en el funcionament social es va associar amb dèficits en la memòria operativa. La memòria operativa es defineix com un sistema computacional implicat en el emmagatzemament i disposició durant un període breu de temps d'informació que permet al subjecte dur a terme un ventall ampli de tasques com ara l'aprenentatge, el raonament i la comprensió. Aquesta funció s'ha considerat una funció frontal (Bousoño et al., 2004; Lezak, 1995) i s'ha relacionat anteriorment amb discapacitat en el funcionament social (Greenwood et al., 2005; Dickinson et al., 2002).

També cal assenyalar que el resum de mesures d'atenció tendeix a associar-se amb el funcionament familiar i l'explica parcialment. Altres estudis també han trobat que el dèficit d'atenció s'associa amb un mal funcionament social, però apunten que aquesta associació pot estar explicada parcialment per la simptomatologia (Prouteau et al., 2004), com indiquen els nostres resultats.

Els processos de control atencional són múltiples i inclouen funcions d'atenció i de memòria operativa (Prouteau et al., 2004). Aquests processos regulen moltes activitats de la nostra vida diària, com comprar o agafar el transport públic així com també estan implicats en aspectes més conductuals del funcionament social i d'ajust a la malaltia com recordar les preses de medicació (Prouteau et al., 2004), les funcions executives també estan molt relacionades amb l'execució de tot aquest seguit de tasques però els nostres resultats donen suport a altres estudis que no han trobat relació entre les habilitats d'abstracció i flexibilitat i cap àrea de funcionament social (Dickerson et al., 1996; Prouteau et al., 2004). En el nostre context, en el que hem trobat que el funcionament social s'associa amb les mesures d'atenció i de memòria operativa,

aquest resultat ens indicaria que el funcionament social depèn més del control atencional que no pas en la planificació de les nostres activitats.

La memòria verbal mostrava una tendència, no significativa a nivell $p < 0.01$, a associar-se amb diferents àrees de discapacitat. L'anàlisi indica que els pacients amb una pitjor execució en tasques de memòria verbal semblaven presentar més discapacitat en el funcionament social i familiar. Altres estudis també han trobat que aquesta funció es relacionava amb el funcionament social (Green et al., 2000; Green, 1996; Addington et al., 1999). La memòria verbal inclou tasques de memòria a curt i llarg termini i, com que la gent normalment es comunica verbalment, els dèficits en aquestes funcions dificultarien que els pacients poguessin dur a terme tasques socials complexes (Green, 1996). Junt amb els dèficits d'atenció, els problemes de memòria no permetrien als pacients solucionar problemes socials, així com dificultarien l'adquisició d'habilitats psicosocials i d'activitats diàries en la comunitat (Green et al., 2000), afectant al seu funcionament familiar i social.

Altres autors suggereixen que allò que té una incidència en la millora del funcionament social a partir de l'aplicació d'un programa de rehabilitació, és la generació de nous esquemes, és a dir, estructures de coneixement general emmagatzemades en la memòria a llarg termini i que determinen com s'organitzen i estructuren les representacions mentals. Els esquemes donen sentit contextual a les percepcions. Les conductes es generen de manera prou automatitzada a partir dels esquemes que tenen les persones d'una situació determinada i, per tant, les millores cognitives derivades de l'aplicació d'un programa de rehabilitació tindran molt poc impacte en el seu funcionament. Segons aquests autors, per a que hi hagi millora en el funcionament

social, els programes d'intervenció hauran d'anar dirigits a generar nous esquemes eficients i retirar els esquemes ineficients o no adaptatius que tingui el subjecte i que determinen la seva conducta (Reeder et al., 2006).

Un altre constructe que podria estar vinculat al funcionament social és la cognició social. Aquest concepte fa referència a tots aquells processos que permeten les interaccions socials i que inclouen la comprensió de les característiques psicològiques de les altres persones, com les seves creences, sentiments, o personalitat (Mitchell, Macrae, i Banaji, 2004); fa referència a tot un conjunt d'aspectes cognitius que no s'avaluen amb les escales neuropsicològiques tradicionals i que tenen un vincle amb el funcionament social independent de les funcions cognitives primàries (Pinkham, Penn, Perkins, i Lieberman, 2003); així la cognició social explica un mal funcionament cognitiu fins i tot quan controlem el funcionament cognitiu bàsic (Pinkham et al., 2003). La cognició social es sustenta en estructures i connexions cerebrals diferents a les necessàries per a la comprensió del món inert (Pinkham et al., 2003), i el més important és que es relaciona amb el funcionament social fins i tot quan controlem l'execució en tasques neurocognitives (Pinkham et al., 2003).

Relació entre la simptomatologia i la cognició

Els nostres resultats confirmen la nostra segona hipòtesi: el funcionament cognitiu deficitari s'associa amb més severitat de simptomatologia negativa. La memòria verbal i la memòria operativa s'asssocioen de manera significativa amb la simptomatologia negativa i mostren tendència a associar-se amb la simptomatologia positiva. Aquests resultats són similars als d'altres estudis (Bryson, Whelahan, i Bell, 2001; Berman et al.,

1997; Hammer et al., 1995). A més, la simptomatologia negativa mostra una tendència a associar-se amb dèficits d'atenció (Nieuwenstein et al., 2001)

Contràriament a la majoria d'estudis (Berman et al., 1997; Honey et al., 2003; Norman et al., 1997; Roth, Flashman, Saykin, McAllister, i Vidaver, 2004; Bryson et al., 2001; Cameron et al., 2002; Nieuwenstein et al., 2001), no hem trobat cap associació entre la simptomatologia negativa i dèficits en les habilitats d'abstracció i flexibilitat (principalment avaluades amb el WCST).

Capacitat predictiva de la simptomatologia i del funcionament cognitiu a l'hora d'explicar la discapacitat.

Els resultats de diversos estudis suggereixen que les habilitats neurocognitives prediuen el funcionament social en l'esquizofrènia (Fujii et al., 2003; Dickerson et al., 1996; Niendam et al., 2006; Cohen et al., 2006) però estudis longitudinals (Dickerson et al., 1999) i, fins i tot, de tall transversal (Norman et al., 1999) mostren que tan sols els símptomes, especialment la simptomatologia negativa i desorganitzada, prediuen el funcionament social dels subjectes. La tercera hipòtesi del treball no es va confirmar amb els resultats. Quan vàrem afegir els símptomes a models multivariants, el factor negatiu explicava parcialment quasi totes les àrees de discapacitat i la discapacitat total, però els factors cognitius deixaven de tenir capacitat predictiva de la discapacitat. Per tant, la discapacitat que presenta la mostra de l'estudi s'explica principalment per variables clíniques, especialment per la simptomatologia negativa i per un curs inestable de la malaltia.

Tot i que la simptomatologia positiva mostrava una associació significativa amb la discapacitat, el seu efecte desapareix quan fem un ajust per simptomatologia negativa

i d'altres covariables. Per tant, es pot concloure que la simptomatologia negativa és la font més important de discapacitat en la mostra de l'estudi de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia crònica.

La simptomatologia, doncs, s'associa fortament amb la discapacitat i és el factor de més pes a l'hora de predir la discapacitat en diferents dominis de funcionament social, especialment els dirigits a les relacions socials ja sigui a nivell micro com a nivell macro, aquest resultat ja havia estat suggerit per Green (Green, 1996). Quan els símptomes s'agreuen els pacients tenen moltes dificultats en les relacions interpersonals (Ertugrul et al., 2002) fet que explica els resultats obtinguts i ens indica que en la nostra mostra la reducció de la simptomatologia encara hauria de ser l'objecte d'intervenció de qualsevol acció terapèutica. A un estudi anterior amb una mostra diferent de pacients també es va trobar que la gravetat dels símptomes també es relacionava amb les necessitats dels pacients, una mesura de resultat funcional (Ochoa et al., 2005).

Considerant que l'objectiu del tractament hauria de ser la reducció dels nivells de discapacitat (Ertugrul et al., 2002) i que els tractaments farmacològics actuals són més efectius per a la simptomatologia positiva (Feldman et al., 2003; Miller, 2004; Rueter et al., 2004), els nostres resultats apunten que els programes de rehabilitació psicosocial haurien d'anar més dirigits a copsar amb els efectes de la simptomatologia negativa que no pas amb el tractament dels dèficits cognitius.

Si analitzem els nostres resultats, hem de prendre nota que la nostra mostra es representativa de pacients comunitaris amb diagnòstic d'esquizofrènia però no de tota la població de pacients amb aquest trastorn. Els pacients tenien una mitja de 15 anys d'evolució; és molt possible que els resultats siguin molt diferents dels obtinguts en

estudis de primers episodis o amb subjectes amb menys anys d'evolució. A més, els pacients que en el moment de l'estudi patien una recaiguda psicòtica aguda no van ser evaluats en aquell moment sinó quan es va aconseguir l'estabilitat clínica (considerada com una normalització del tractament farmacològic i una remissió de la simptomatologia aguda). Aquest fet segurament tingui una implicació clara en la puntuació de la PANSS i la simptomatologia positiva sigui menys prominent que la negativa.

Les limitacions del nostre estudi podrien ser corregides a futurs projectes amb dissenys longitudinals i mostres amb una durada menor de la malaltia. Aquests estudis podrien confirmar que la simptomatologia negativa és un predictor de més pes que el funcionament cognitiu a l'hora de definir la discapacitat així com a l'hora de predir el curs i pronòstic.

L'estudi dels determinants del funcionament social és important ja que aquesta àrea juga un paper destacable en el desenvolupament de la malaltia i en el nombre de recaigudes (Perlick, Stastny, Mattis, i Teresi, 1992). A més, la psiquiatria comunitària defensa el manteniment de les persones amb trastorn mental sever a la comunitat, això requereix d'una provisió de serveis que doni desposta a les necessitats d'aquestes persones i que facilitin programes terapèutics dirigits a intervenir en les àrees de funcionament que dificulten la plena integració a la comunitat (Russell, Chu, i Phillips, 2006).

Cal tenir en compte que el nostre estudi no ha pres cap mesura de cognició social; aquesta es defineix com els processos cognitius que participen en el pensament sobre un mateix, els altres, les situacions socials i les interaccions socials i inclou mesures de

percepció d'emocions, teoria de la ment, percepció de situacions socials i biaix atributiu (Pinkham et al., 2003; Beer i Ochsner, 2006); aquests processos corresponen a uns mòduls neurals específics amb la funció de processar informació social (Pinkham et al., 2003). El terme cognició social fa referència a tots els processos necessaris per a les interaccions socials d'un individu. Estudis futurs haurien d'incloure l'avaluació de la cognició social com un mediador entre el funcionament cognitiu i la simptomatologia i la simptomatologia i la discapacitat ja que els resultats dels primers estudis suggereixen que la cognició social prediu el funcionament social fins i tot quan controlem per al funcionament cognitiu no social (Ihnen, Penn, Corrigan, i Martin, 1998; Pinkham i Penn, 2006; Addington, Saeedi, i Addington, 2006; Brune, 2005).

Fins al moment, les associacions entre la simptomatologia negativa i els dèficits cognitius així com la seva associació amb la discapacitat en el funcionament social s'han descrit en nombrosos estudis (Penades et al., 2001; Grawe et al., 2001; Liddle, 2000; Hammer et al., 1995); però no sabem quina proporció d'aquesta discapacitat funcional es pot atribuir a la presència de simptomatologia psiquiàtrica o a un funcionament cognitiu deficitari (Dickinson et al., 2002).

Un tractament eficaç no hauria només de cercar la reducció de la simptomatologia sinó també reduir la discapacitat dels pacients (Ertugrul et al., 2002; Voruganti et al., 1997). La recerca de mediadors entre les variables clíniques (síntomes i cognició entre d'altres) i els resultats funcionals és important ja que pot ajudar a entendre les relacions entre aquestes variables i pot ajudar a definir de manera raonable objectius d'intervencions (Green et al., 2000).

7. CONCLUSIONS

Els resultats dels anàlisis factorials dels ítems de la PANSS per tal d'avaluar les possibles agrupacions sindròmiques que presenten els pacients de l'estudi ens suggereixen que l'agrupació en quatre factors (negatiu, excitatiu, afectiu i positiu) és la que caracteritza millor a la mostra.

La discapacitat que presenten els pacients es relaciona de manera directa amb la simptomatologia negativa, a excepció de la discapacitat en el funcionament ocupacional.

Els símptomes positius també tenen una relació directa amb la discapacitat en el funcionament social.

La discapacitat en àrees de relacions socials (familiar i funcionament social) també es relaciona amb el funcionament cognitiu a excepció de la funció d'abstracció i flexibilitat que no es relaciona amb cap àrea de discapacitat.

El funcionament cognitiu dels pacients es relaciona principalment amb la simptomatologia negativa i amb la simptomatologia positiva, a excepció de l'habilitat de flexibilitat i d'abstracció que no es relaciona amb cap factor de simptomatologia.

La discapacitat es prediu principalment per la simptomatologia negativa, i el funcionament cognitiu no té cap pes a l'hora d'explicar la discapacitat; a excepció del funcionament familiar en què el resum d'atenció entra en el model per tal d'explicar la discapacitat.

La discapacitat en el funcionament ocupacional no vé explicada per cap factor de símptomes ni cognitiu.

8. LIMITACIONS

La manca d'un grup control no ens permet controlar ni comparar els resultats obtinguts segons població normal.

El funcionament cognitiu s'ha explorat utilitzant un conjunt de proves neuropsicològiques, que la majoria de vegades no són específiques d'un domini cognitiu concret. No podem concloure que altres dominis cognitius no estiguin implicats en les associacions. En front aquesta gran limitació, la bateria es va compondre de proves cognitives validades i àmpliament utilitzades en estudis realitzats amb persones amb esquizofrènia en que han demostrat una execució deficitària.

El disseny de l'estudi és de tall transversal i per tant no podem establir la direcció de les diferents associacions.

Cal tenir en compte que els pacients que formen la nostra mostra tenen molts anys d'evolució de la malaltia i que són pacients ambulatoris, i segurament mostrin poca simptomatologia positiva mentre que la deficitària o negativa estigui més agreujada. Malgrat els pacients de la mostra provenen de nivells socioeconòmics diversos tan sols es van incloure aquells que rebien tractament a la xarxa pública. També cal considerar que pacients que pertanyen a la xarxa comunitària de salut mental però que en el moment de fer la selecció estaven ingressats donat una descompensació de la malaltia no van ser inclosos a la mostra.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

SPSS para Windows (2002). (Version 11.5.1) [Computer software]. Chicago: SPSS Inc.

Addington, J. i Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 25, 173-182.

Addington, J., Brooks, B. L., i Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophr.Res.*, 62, 59-64.

Addington, J., Saeedi, H., i Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis?. *Schizophr.Res.*, 85, 142-150.

Aksaray, G., Oflu, S., Kaptanoglu, C., i Bal, C. (2002). Neurocognitive deficits and quality of life in outpatients with schizophrenia. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 26, 1217-1219.

Allen, D. N., Goldstein, G., i Weiner, C. (2001). Differential neuropsychological patterns of frontal- and temporal-lobe dysfunction in patients with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 48, 7-15.

American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: APA.

Andreasen, N. C. (1981). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa: University of Iowa College of Medicine.

Andreasen, N. C. (1984). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa: University of Iowa College of Medicine.

Angrist, B. M., Dathantanthan, G., i Wilk, S. (1973). Behavioural and biochemical effects of L-dopa in psychiatric patients. In E. Usdin, I. J. Kopin, i J. Barchas (Eds.), *Frontiers in Catecholamine Research* (pp. 991-994). Oxford: Pergamon.

Arango, C., Bartko, J. J., Gold, J. M., i Buchanan, R. W. (1999). Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 156, 1349-1357.

Arndt, S., Andreasen, N. C., Flaum, M., Miller, D., i Nopoulos, P. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch.Gen.Psychiatry*, 52, 352-360.

Asarnow, R. F. (1999). Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry*, 8 Suppl 1, 15-18.

Barbato, A. (1998). *Schizophrenia and Public Health*. Geneve: Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. World Health Organization.

Beer, J. S. i Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: a multi level analysis. *Brain Res.*, 1079, 98-105.

Benedet, M. J. i Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.

Benton, A. L. i Hamsher, K. (1976). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City, IA: University of Iowa.

Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., i Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 25, 1-10.

Bleuler, E. (1960). *Dementia Praecox. El grupo de las Esquizofrenias*. Buenos Aires: Hormé.

Bogerts, B. i Falkai, P. (1995). Alteraciones cerebrales postmortem en la esquizofrenia. In C.L.Shriqui i H. A. Nasrallah (Eds.), *Aspectos actuales en el tratamiento de la Esquizofrenia* (pp. 47-64). Madrid: Editores Médicos.

Bousoño, M., Paino, M., i Bascarán, M. T. (2004). Sistema dopaminérgico y función cognitiva. In E.Baca-Baldomero i M. Roca (Eds.), *Dopamina y Esquizofrenia* (pp. 187-198). Barcelona: Mayo.

Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K., i Harvey, P. D. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am.J.Psychiatry*, 163, 418-425.

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kafantari, A., Gamvrula, K., Vasiliadou, E., Petrikis, P. et al. (2006). Community dysfunction in schizophrenia: rate-limiting factors. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 30, 463-470.

Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., i Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr.Psychiatry*, 45, 392-400.

Brown, G. W. (1959). Experiences of discharged chronic schizophrenic patients in various types of living group. *Milbank Mem.Fund.Q.*, 37, 105-131.

Brune, M. (2005). Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 133, 135-147.

Bruton, C. J., Crow, T. J., Frith, C. D., Johnstone, E. C., Owens, D. G., i Roberts, G. W. (1990). Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol.Med.*, 20, 285-304.

Bryson, G., Whelahan, H. A., i Bell, M. (2001). Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 102, 29-37.

Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., i Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 110, 49-61.

Cannon, T. D., Mednick, S. A., Parnas, J., Schulsinger, F., Praestholm, J., i Vestergaard, A. (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch.Gen.Psychiatry*, 50, 551-564.

Carpenter, W. T., Kirkpatrick, B., i Buchanan, R. W. (1999). Schizophrenia: syndromes and diseases. *J.Psychiatr.Res.*, 33, 473-475.

Chino, B., Mizuno, M., Nemoto, T., Yamashita, C., i Kashima, H. (2006). Relation between social functioning and neurocognitive test results using the Optional Thinking Test in schizophrenia. *Psychiatry Clin.Neurosci.*, 60, 63-69.

Chua, S. E. i McKenna, P. J. (1995). Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *Br.J Psychiatry*, 166, 563-582.

Cohen, A. S., Forbes, C. B., Mann, M. C., i Blanchard, J. J. (2006). Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 81, 227-238.

Conners C.K. (2002). *CPT II: Continuous Performance Test II*. Canada: MHS.

Cornblatt, B. A. i Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 20, 31-46.

Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br.Med.J.*, 280, 66-68.

Crow, T. J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr.Bull.*, 11, 471-486.

Cuesta, M. J., Peralta, V., i Serrano, J. F. (2000a). Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. *Anales Sis San Navarra*, 23, 37-50.

Cuesta, M. J., Peralta, V., i Zarzuela, A. (2000b). Neuropsicología y Esquizofrenia. *Anales Sis San Navarra*, 23, 51-62.

Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., i Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio.EE.UU.: The Psychological Corporation.

Di Paolo, T. (1994). Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci.*, 5, 27-41.

Di Paolo, T., Bedard, F., i Bedard, P. J. (1989). Influence of gonadal steroids on human and monkey cerebrospinal fluid homovanillic acid concentrations. *Clin Neuropharmacol.*, 12, 60-66.

Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., i Parente, F. (1996). Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 21, 75-83.

Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., i Parente, F. (1999). Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr.Res.*, 37, 13-20.

Dickinson, D. i Coursey, R. D. (2002). Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 56, 161-170.

Dollfus, S. i Everitt, B. (1998). Symptom structure in schizophrenia: two-, three- or four-factor models?. *Psychopathology*, 31, 120-130.

Ehmann, T. S., Khanbhai, I., Macewan, G. W., Smith, G. N., Honer, W. G., Flynn, S. et al. (2004). Neuropsychological correlates of the PANSS Cognitive Factor. *Psychopathology*, 37, 253-258.

Elkashef, A. M., Issa, F., i Wyatt, R. J. (1995). Las bases bioquímicas de la esquizofrenia. In C.L.Shriqui i H. A. Nasrallah (Eds.), *Aspectos actuales en el tratamiento de la Esquizofrenia* (pp. 3-45). Madrid: Editores Médicos.

Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., i Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch.Gen.Psychiatry*, 33, 766-771.

Ertugrul, A. i Ulug, B. (2002). The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, 105, 196-201.

Evans, J. D., Bond, G. R., Meyer, P. S., Kim, H. W., Lysaker, P. H., Gibson, P. J. et al. (2004). Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 70, 331-342.

Evans, J. D., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Palmer, B. W., Patterson, T., i Jeste, D. V. (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol.Psychiatry*, 53, 422-430.

Faraone, S. V., Glatt, S. J., i Taylor, L. (2004). Base genética de la esquizofrenia. In W.S.Stone, S. V. Faraone, i M. T. Tsuang (Eds.), *Intervención clínica precoz y prevención de la Esquizofrenia*. (pp. 3-21). Barcelona: JIC. Ediciones Médicas.

Feldman, P. D., Kaiser, C. J., Kennedy, J. S., Sutton, V. K., Tran, P. V., Tollefson, G. D. et al. (2003). Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. *J.Clin.Psychiatry*, 64, 998-1004.

Flashman, L. A., Flaum, M., Gupta, S., i Andreasen, N. C. (1996). Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 153, 526-532.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., i McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr.Res.*, 12, 189-198.

Fresan, A., Fuente-Sandoval, C., Loyzaga, C., Garcia-Anaya, M., Meyenberg, N., Nicolini, H. et al. (2005). A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr.Res.*, 72, 123-129.

Friis, S., Sundet, K., Rund, B. R., Vaglum, P., i McGlashan, T. (2002). Neurocognitive dimensions characterizing patients with first-episode psychosis. *Br.J Psychiatry*, 181, s85-s90.

Fujii, D. E. i Wylie, A. M. (2003). Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long-term predictive validity. *Schizophr.Res.*, 59, 219-223.

Geddes, J. R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M. et al. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr.Bull.*, 25, 413-423.

Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., i Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am.J.Psychiatry*, 159, 1395-1402.

Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., i Weinberger, D. R. (1992). The performance of patients with schizophrenia on the Wechsler Memory Scale-Revised. *Clin Neuropsychol*, 6, 362-373.

Goldberg, T. E., David, A., i Gold, J. M. (2004). Neurocognitive deficits in schizophrenia. In S.R.Hirsch i D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2 ed., pp. 168-184). Bath: Blackwell.

Golden, C. J. (1994). *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.

Goldstein, M. J. (1987). The UCLA High-Risk Project. *Schizophr.Bull.*, 13, 505-514.

Gottesman, II. (1991). *Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness*. New York: Freeman.

Gourovitch, M. L. i Goldberg, T. E. (1996). Cognitive Deficits in Schizophrenia: Attention, Executive Functions, Memory and Language Processing. In C. Pantelis, H. E. Nelson, i T. R. Barnes (Eds.), *Schizophrenia. A Neuropsychological Perspective* (pp. 71-86). Chichester: John Wiley i Sons.

Grawe, R. W. i Levander, S. (2001). Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatr.Scand.*, 104, 60-64.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am.J.Psychiatry*, 153, 321-330.

Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness*. Boston: Allyn i Bacon.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., i Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr.Bull.*, 26, 119-136.

Greenwood, K. E., Landau, S., i Wykes, T. (2005). Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr.Bull.*, 31, 910-921.

Guilañá, E. (1997). *De una cuestion preliminar a todo tratamiento posible de la psicosis: una lectura a través del caso Shreber*. Facultat de Psicologia. Universitat Autònoma de Barcelona.

Gur, R. C. i Gur, R. E. (1995). Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet*, 345, 1383-1384.

Guy, W. (1976). Clinical Global Impression. In W.Guy (Ed.), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology* (pp. 217-222). Rockville, MD, US.: National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch.

Hafner, H., Behrens, S., De Vry, J., i Gattaz, W. F. (1991). Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur.Arch.Psychiatry Clin Neurosci.*, 241, 65-68.

Hammer, M. A., Katsanis, J., i Iacono, W. G. (1995). The relationship between negative symptoms and neuropsychological performance. *Biol.Psychiatry*, 37, 828-830.

Haro, J. M., Kamath, S. A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A. et al. (2003). The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 16-23.

Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 (Pt 4), 593-624.

Hayashi, A., Nagaoka, M., Yamada, K., Ichitani, Y., Miake, Y., i Okado, N. (1998). Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int.J.Dev.Neurosci.*, 16, 209-216.

Heaton R.K. (2000). *WCST-64:CV. Computer Version for Windows-Research Edition*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. Inc.

Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M., Nimmo-Smith, I., i McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr.Scand.*, 110, 243-256.

Hill, S. K., Ragland, J. D., Gur, R. C., i Gur, R. E. (2002). Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 24, 765-780.

Hodel, B. i Brenner, H. D. (1994). Cognitive therapy with schizophrenic patients: conceptual basis, present state, future directions. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 384, 108-115.

Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U., Edlinger, M., Hummer, M., i Fleischhacker, W. W. (2004). Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J.Clin.Psychiatry*, 65, 932-939.

Honey, G. D., Sharma, T., Suckling, J., Giampietro, V., Soni, W., Williams, S. C. et al. (2003). The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol.Med.*, 33, 1007-1018.

Ihnen, G. H., Penn, D. L., Corrigan, P. W., i Martin, J. (1998). Social perception and social skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 80, 275-286.

Ingram, R. E. i Luxton, D. D. (2005). Vulnerability-Stress Models. In B.L.Hankin i J. R. Z. Abela (Eds.), *Development of Psychopathology* (pp. 32-46). Thousand Oaks: Sage.

Ingvar, D. H. i Franzen, G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 1484-1486.

Janca, A., Kastrup, M., Katschnig, H., López-Ibor, J. J., Mezzich, J. E., i Sartorius, N. (1996). The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO

DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 31, 349-354.

Jensen, J., Nilsson, L. L., i Levander, S. (2004). Neurocognitive and psychopathological correlates of self-monitoring ability in schizophrenia. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, 254, 312-317.

Jiménez, F., Moyano, E., Pérez, B., Piera, A., i Palomo, A. L. (2002). Dimensiones de la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 9, 164-174.

Junqué, C. (1999). El lòbulo frontal y sus disfunciones. In C.Junqué i J. Barroso (Eds.), *Neuropsicología* (3 ed., pp. 349-400). Madrid: Síntesis Psicología.

Kaplan, H. I. i Sadock, B. J. (1998). Esquizofrenia. In H.I.Kaplan i B. J. Sadock (Eds.), *Sinopsis de Psiquiatría* (8 ed., pp. 519-557). Madrid: Panamericana.

Kay, S. R., Fiszbein, A., i Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 13, 261-276.

Kay, S. R. i Sevy, S. (1990). Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 16, 537-545.

Kelly, D. L., Shim, J. C., Feldman, S. M., Yu, Y., i Conley, R. R. (2004). Lifetime psychiatric symptoms in persons with schizophrenia who died by suicide compared to other means of death. *J.Psychiatr.Res.*, 38, 531-536.

Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 140, 1413-1425.

Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., i Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch.Gen.Psychiatry*, 50, 527-540.

Kety, S. S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophr.Bull.*, 14, 217-222.

Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B. et al. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch.Gen.Psychiatry*, 51, 442-455.

Kiefer, M., Apel, A., i Weisbrod, M. (2002). Arithmetic fact retrieval and working memory in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 53, 219-227.

Kontaxakis, V., Havaki-Kontaxaki, B., Margariti, M., Stamouli, S., Kollias, C., i Christodoulou, G. (2004). Suicidal ideation in inpatients with acute schizophrenia. *Can.J.Psychiatry*, 49, 476-479.

Kraepelin, E. (1971). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Ed. Robertson, G.M. Huntingdon, NY: Robert E. Krieger Publishing.

Lancon, C., Auquier, P., Nayt, G., i Reine, G. (2000). Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr.Res.*, 42, 231-239.

Lancon, C., Reine, G., Llorca, P. M., i Auquier, P. (1999). Validity and reliability of the French-language version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Acta Psychiatr.Scand.*, 100, 237-243.

Landis, J. R. i Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-174.

Lawrie, S. i Johnstone, E. C. (2004). Schizophrenia and related disorders. In E.C.Johnstone, D. Cunningham-Owens, S. Lawrie, M. Sharpe, i C. P. L. Freeman (Eds.), *Companion to Psychiatric Studies* (7 ed., pp. 390-420). London: Churchill Livingstone.

Leung, A. i Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 401, 3-38.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. (3 ed.) Oxford: Oxford University Press.

Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br.J.Psychiatry*, 151, 145-151.

Liddle, P. F. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 11-16.

Liddle, P. F., Friston, K. J., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Jones, T., i Frackowiak, R. S. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br.J Psychiatry*, 160, 179-186.

Liddle, P. F. i Pantelis, C. (2004). Brain Imaging in Schizophrenia. In S.R.Hirsch i D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2 ed., pp. 403-417). Bath: Blackwell.

Lindenmayer, J. P., Bernstein-Hyman, R., i Grochowski, S. (1994). Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 182, 631-638.

Loas, G., Noisette, C., Legrand, A., i Delahousse, J. (1997). [A four-dimensional model of chronic schizophrenia based on the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). A study of a group of 153 chronic schizophrenic

patients and comparison with the factorial structure of the BPRS]. *Encephale*, 23, 10-18.

Lobo, A. i Ezquerro, J. (1979). El Mini Examen Cognoscitivo: Un test sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 3, 189-202.

Lussier, I. i Stip, E. (2001). Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 48, 45-55.

Machon, R. A., Mednick, S., i Huttunen, M. O. (1995). Fetal viral infection and adult schizophrenia: empirical findings and interpretation. In S. Mednick i J. M. Hollister (Eds.), *Neural Development and Schizophrenia* (New York: Plenum Press.

Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Hallmayer, J., Heun, R., Benkert, O. et al. (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch.Gen.Psychiatry*, 50, 871-883.

Mass, R., Wolf, K., Wagner, M., i Haasen, C. (2000). Differential sustained attention/vigilance changes over time in schizophrenics and controls during a degraded stimulus Continuous Performance Test. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, 250, 24-30.

McGuire, P. K., Shah, G. M., i Murray, R. M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.

McNeil, T. F., Cantor-Graae, E., i Weinberger, D. R. (2000). Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 157, 203-212.

McNeil, T. F. i Cantor-Graase, E. (2000). Obstetric complications as risk factors for schizophrenia. *Int.J.Ment.Health*, 29, 73-83.

Mednick, S., Watson, J. B., i Huttunen, M. O. (1998). A two-hit model of the etiology of schizophrenia. In M.Lenzenweger i R. H. Dworkin (Eds.), *Origins and Development of Schizophrenia: Advances in Experimental Psychopathology*. (Washington: American Psychological Association.

Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., i Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch.Gen.Psychiatry*, 45, 189-192.

Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., i Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am.J.Psychiatry*, 162, 495-506.

Miller, A. L. (2004). Combination treatments for schizophrenia. *CNS.Spectr.*, 9, 19-23.

Minas, I. H., Klimidis, S., Stuart, G. W., Copolov, D. L., i Singh, B. S. (1994). Positive and negative symptoms in the psychoses: principal components analysis of items from the Scale for the Assessment of Positive Symptoms and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. *Compr.Psychiatry*, 35, 135-144.

Mitchell, J. P., Macrae, C. N., i Banaji, M. R. (2004). Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *J Neurosci.*, 24, 4912-4917.

Muller, M. J., Kienzle, B., i Dahmen, N. (2002). Depression, emotional blunting, and akinesia in schizophrenia Overlap and differentiation. *Eur.J.Health Econ.*, 3 Suppl 2, s99-s103.

Murray, R. M. i Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, 295, 681-682.

Murray, R. M., Lewis, S. W., i Reveley, A. M. (1985). Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet*, 1, 1023-1026.

Murray, R. M., O'Callaghan, E., Castle, D. J., i Lewis, S. W. (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 18, 319-332.

Nakaya, M., Suwa, H., i Ohmori, K. (1999). Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr.Res.*, 39, 39-50.

Niendam, T. A., Bearden, C. E., Johnson, J. K., McKinley, M., Loewy, R., O'brien, M. et al. (2006). Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophr.Res* 84(1):100-11.

Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., i de Haan, E. H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J.Psychiatr.Res.*, 35, 119-125.

Norman, R. M., Malla, A. K., Cortese, L., Cheng, S., Diaz, K., McIntosh, E. et al. (1999). Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *Am.J.Psychiatry*, 156, 400-405.

Norman, R. M., Malla, A. K., McLean, T., Voruganti, L. P., Cortese, L., McIntosh, E. et al. (2000). The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr.Scand.*, 102, 303-309.

Norman, R. M., Malla, A. K., Morrison-Stewart, S. L., Helmes, E., Williamson, P. C., Thomas, J. et al. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *Br.J.Psychiatry*, 170, 134-139.

Obiols, J. E. (2001). *Neurodesarrollo y esquizofrenia. Aproximaciones actuales*. Barcelona: Ars Medica.

Ochoa, S., Haro, J. M., Autonell, J., Pendas, A., Teba, F., i Marquez, M. (2003). Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophr.Bull.*, 29, 201-210.

Ochoa, S., Haro, J. M., Usall, J., Autonell, J., Vicens, E., i Asensio, F. (2005). Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 75, 129-134.

Overall, J. E. i Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.

Parnas, J., Cannon, T. D., Jacobsen, B., Schulsinger, H., Schulsinger, F., i Mednick, S. A. (1993). Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Arch.Gen.Psychiatry*, 50, 707-714.

Penades, R. (2002). *La rehabilitació neuropsicológica del pacient esquizofrènic*. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia clínica. Universitat de Barcelona.

Penades, R., Boget, T., Catalan, R., Bernardo, M., Gasto, C., i Salamero, M. (2003). Cognitive mechanisms, psychosocial functioning, and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 63, 219-227.

Penades, R., Boget, T., Salamero, M., Catarineu, S., i Bernardo, M. (2000). Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia y su modificación. *Actas Esp.Psiquiatr.*, 28, 59-69.

Penades, R., Gasto, C., Boget, T., Catalan, R., i Salamero, M. (2001). Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr.Psychiatry*, 42, 64-69.

Peralta V, C. MJ. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 22, 171-177.

Peralta, V., Cuesta, M. J., i de Leon, J. (1994). An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. *Biol.Psychiatry*, 36, 726-736.

Peralta, V., de Leon, J., i Cuesta, M. J. (1992). Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br.J.Psychiatry*, 161, 335-343.

Perlick, D., Stastny, P., Mattis, S., i Teresi, J. (1992). Contribution of family, cognitive and clinical dimensions to long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 6, 257-265.

Pinkham, A. E. i Penn, D. L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 143, 167-178.

Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., i Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am.J Psychiatry*, 160, 815-824.

Prescott, C. A. i Gottesman, I. I. (1993). Genetically mediated vulnerability to schizophrenia. *Psychiatr.Clin.North Am.*, 16, 245-267.

Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L. et al. (2004). The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 129, 171-177.

Reeder, C., Smedley, N., Butt, K., Bogner, D., i Wykes, T. (2006). Cognitive Predictors of Social Functioning Improvements Following Cognitive Remediation for Schizophrenia. *Schizophr.Bull.*

Reitan, R. M. i Wolfson, D. (1993). *The Helstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*. (2 ed.) Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Remschmidt, H. (2002). Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J.Neural Transm.*, 109, 101-117.

Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P. et al. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 83, 237-245.

Riecher-Rossler, A., Hafner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., i Schmidt, R. (1994). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology?. *Schizophr.Bull.*, 20, 203-214.

Rojo, J. E. (1998). Clasificaciones en Psiquiatría. In J.Vallejo (Ed.), *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría* (pp. 351-361). Barcelona: Masson.

Roth, R. M., Flashman, L. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., i Vidaver, R. (2004). Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am.J.Psychiatry*, 161, 157-159.

Rueter, L. E., Ballard, M. E., Gallagher, K. B., Basso, A. M., Curzon, P., i Kohlhaas, K. L. (2004). Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 176, 312-319.

Rund, B. R. (1994). The relationship between psychosocial and cognitive functioning in schizophrenic patients and expressed emotion and communication deviance in their parents. *Acta Psychiatr.Scand.*, 90, 133-140.

Russell, T. A., Chu, E., i Phillips, M. L. (2006). A pilot study to investigate the effectiveness of emotion recognition remediation in schizophrenia using the micro-expression training tool. *Br.J Clin Psychol.*, 45, 579-583.

Salvador, L., Romero, C., Atienza, C., i González, F. (2000). Esquizofrenia. In A.Bulbena, G. E. Berrios, i P. Fernández de Larrinoa (Eds.), *Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología* (pp. 309-322). Barcelona: Masson.

Sass, L. A. (2003). Negative Symptoms, Schizophrenia and the Self. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3, 153-180.

Schiffman, J., Carter, J., Machón, R. A., i Mednick, S. (2004). Determinantes ambientales precoces de la esquizofrenia. In W.S.Stone, S. V. Faraone, i M. T. Tsuang (Eds.), *Intervención clínica precoz y prevención de la esquizofrenia*. (pp. 23-41). Barcelona: JIC Ediciones Médicas.

Schiffman, J., LaBrie, J., Carter, J., Cannon, T., Schulsinger, F., Parnas, J. et al. (2002). Perception of parent-child relationships in high-risk families, and adult schizophrenia outcome of offspring. *J.Psychiatr.Res.*, 36, 41-47.

Seltzer, J., Conrad, C., i Cassens, G. (1997). Neuropsychological profiles in schizophrenia: paranoid versus undifferentiated distinctions. *Schizophr.Res.*, 23, 131-138.

Serretti, A., Mandelli, L., Lattuada, E., i Smeraldi, E. (2004). Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Res.*, 127, 85-99.

Shankar, R., Kamath, S., i Joseph, A. A. (1995). Gender differences in disability: a comparison of married patients with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 16, 17-23.

Shean, G. (2004). History of the concept of schizophrenia. In G.Shean (Ed.), *Understanding and Treating Schizophrenia* (pp. 3-22). New York: The Haworth Clinical Practice Press.

Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grooten, S. et al. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176-179.

Stone, W. S., Glatt, S. J., i Faraone, S. V. (2004). Biologia de la esquizotaxia. In W.S.Stone, S. V. Faraone, i M. T. Tsuang (Eds.), *Intervención clínica precoz y prevención de la Esquizofrenia*. (pp. 339-353). Barcelona: JIC. Ediciones Médicas.

Strauss, J. S. i Carpenter, W. T., Jr. (1972). The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch.Gen.Psychiatry*, 27, 739-746.

Strauss, J. S. i Carpenter, W. T., Jr. (1974). Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 30, 429-434.

Strauss, J. S., Carpenter, W. T., Jr., i Bartko, J. J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr.Bull.*, 61-69.

Usall, J., Haro, J. M., Ochoa, S., Marquez, M., i Araya, S. (2002). Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, 106, 337-342.

Usall, J., Ochoa, S., Araya, S., Gost, A., i Busquets, E. (2000). [Symptomatology and gender in schizophrenia]. *Actas Esp Psiquiatr*, 28, 219-223.

van der Heijden, F. M. M. A., Tuinier, S., Pepplinkhuizen, L., van Praag, H. M., i Verhoeven, W. M. A. (2002). Más allá de la corriente dominante: El valor heurístico de la Psicosis Cicloide. *Eur J Psychiat*, 16, 15-26.

Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Dolz, M., Usall, J., Haro, J. M. et al. (2006a). Four symptom dimensions in outpatients with schizophrenia. *Compr.Psychiatry*, 47, 384-388.

Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J. M., Dolz, M., Usall, J. et al. (2006b). Neurocognitive performance and negative symptoms: Are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr.Res.*.

Voruganti, L. N., Heslegrave, R. J., i Awad, A. G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Can.J.Psychiatry*, 42, 1066-1071.

Walker, E. F., Lewine, R. R., i Neumann, C. (1996). Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 22, 93-101.

Walker, E. F., Savoie, T., i Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 20, 441-451.

Wechsler, D. A. (1999). *WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III*. Madrid: TEA Ediciones.

Weinberger, D. R., Berman, K. F., i Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch.Gen.Psychiatry*, 43, 114-124.

Willem Van der Does AJ, Dingemans, P. M., Linszen, D. H., Nugter, M. A., i Scholte, W. F. (1995). Dimensions and subtypes of recent-onset schizophrenia. A longitudinal analysis. *J Nerv.Ment.Dis.*, 183, 681-687.

Wing, J. K. i Agrawal, N. (2004). Concepts and classification of schizophrenia. In S.R.Hirsch i D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2 ed., pp. 3-14). Bath: Blackwell.

Wong, A. H. i Van Tol, H. H. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 27, 269-306.

World Health Organization (2001). *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud*. Madrid: Organización Mundial de la Salud.

World Health Organizaton (1992). *ICD-10:International Classification of Diseases, Mental and Behaviour Disorders*. (10th ed.) Geneva, Switzerland.

Zubin, J. i Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm.Psychol.*, 86, 103-126.